

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-048866

(43)Date of publication of application : 20.02.2001

(51)Int.CI.

C07D223/14
 B01J 31/02
 C07B 53/00
 C07C 1/32
 C07C 15/24
 C07C 17/14
 C07C 22/04
 C07C 25/22
 C07C249/02
 C07C251/24
 C07C303/28
 C07C303/30
 C07C309/65
 C07D209/20
 C07D487/10
 // C07B 61/00
 C07C227/10
 C07C229/08
 C07C229/30
 C07C229/36
 C07M 7:00

(21)Application number : 2000-121825

(71)Applicant : NAGASE & CO LTD

(22)Date of filing : 21.04.2000

(72)Inventor : MARUOKA KEIJI

(30)Priority

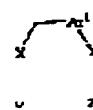
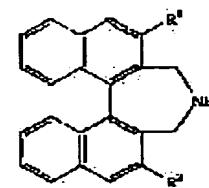
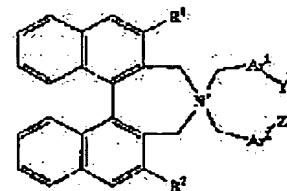
Priority number : 11158812 Priority date : 04.06.1999 Priority country : JP

(54) OPTICALLY ACTIVE TERTIARY AMMONIUM SALT HAVING AXIAL ASYMMETRY, ITS PRODUCTION AND APPLICATION TO ASYMMETRICAL SYNTHESIS OF α -AMINO ACID DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound of an optically active tertiary ammonium salt having C2-symmetrical axial asymmetry, and capable of converting a glycine derivative to an optically active α -amino acid derivative by stereoselectively alkylating the glycine derivative.

SOLUTION: This new compound is the one of formula I (R1 and R2 are each H, a 1-6C alkyl or the like; Ar1 and Ar2 are each a 1-4C alkyl or the like; X is a halide anion; and Y and Z are each H, a halogen or the like), e.g. (S)-N,N-dibenzyl-3,5-dihydro-4H-[2,1-c: 1',2'-e]azepinium bromide. The compound of formula I is obtained by reacting compounds of formulas III and IV, preferably of 0.8-1.5 eq. with the compound of formula II in a solvent (e.g. methanol) in the presence of an acid scavenger (e.g. potassium carbonate). The ratio of the volume (mL) of the solvent to the weight (g) of the compound of formula II is preferably 5-50 times, and the amount of the used acid scavenger is preferably 2-4 eq.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

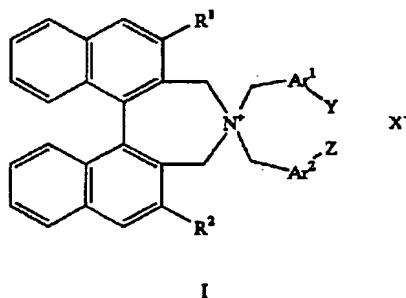
Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式Iの化合物：

【化1】



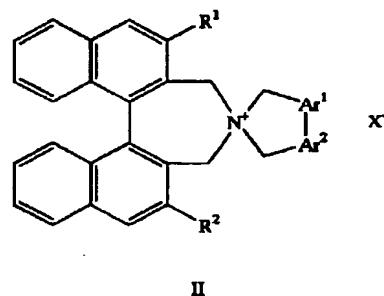
10

(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN₂N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R¹およびR²は互いに同じまたは異なっていても良く；Ar¹およびAr²は、それぞれ独立に、C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；およびC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基から選択される基であり、Ar¹およびAr²は互いに同じまたは異なっていても良く；X⁻はハロゲン化物アニオンであり；YおよびZは、それぞれ独立に、水素原子；ハロゲン原子；C₁～C₄のアルキル基；およびC₁～C₃のアルコキシ基からなる群から選択される基であり、YおよびZは互いに同じまたは異なっていても良いか、あるいはYおよびZは一緒になって単結合を表し得る)。

【請求項2】 請求項1に記載の化合物であって、スピロ型であり、YおよびZが一緒になって単結合を表す、式IIの化合物：

【化2】

2

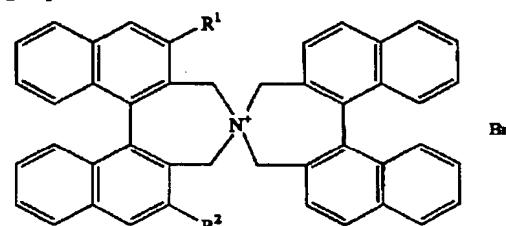


II

10

【請求項3】 請求項2に記載の化合物であって、Ar¹およびAr²が互いのα-位で結合したβ-ナフチル基であり、X⁻が臭化物アニオンである、式IIIの化合物：

【化3】



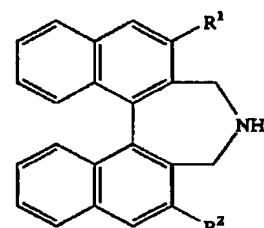
III

20

【請求項4】 請求項3に記載の化合物であって、R¹およびR²がともにフェニルであるか、もしくはR¹およびR²がともにβ-ナフチルである、化合物。

【請求項5】 請求項1に記載の化合物を製造する方法であって：式IVの化合物：

【化4】



IV

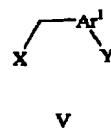
40

(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN₂N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R¹およびR²は互いに同じまたは異なっていても良く；Ar¹およびAr²は、それぞれ独立に、C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；およびC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基から選択される基であり、Ar¹およびAr²は互いに同じまたは異なっていても良く；X⁻はハロゲン化物アニオンであり；YおよびZは、それぞれ独立に、水素原子；ハロゲン原子；C₁～C₄のアルキル基；およびC₁～C₃のアルコキシ基からなる群から選択される基であり、YおよびZは互いに同じまたは異なっていても良いか、あるいはYおよびZは一緒になって単結合を表し得る)。

50

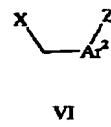
換されていても良いアリール基；C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN、N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なる)からなる群から選択される基であり、R¹およびR²は互いに同じまたは異なる(いても良い)に、適切な溶媒中、酸捕捉剤の存在下、式Vの化合物：

【化5】



と式VIの化合物：

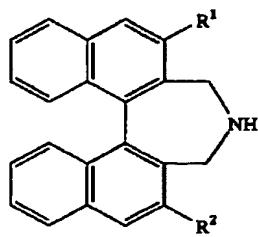
【化6】



(式VおよびVI中、Ar¹およびAr²は、それぞれ独立に、C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；およびC₁～C₃のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基から選択される基であり、Ar¹およびAr²は互いに同じまたは異なる(いても良い)とを、順次もしくは同時に作用させる工程を包含する、方法。

【請求項6】 請求項2に記載の化合物を製造する方法であって：式IVの化合物：

【化7】



(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキ

ル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN、N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なる)からなる群から選択される基であり、R¹およびR²は互いに同じまたは異なる(いても良い)に、適切な溶媒中、酸捕捉剤の存在下、式VIIの化合物：

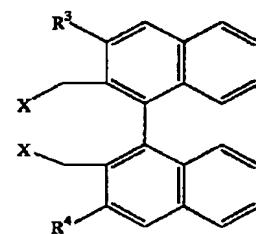
【化8】



(式中、Ar¹およびAr²は、それぞれ独立に、C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；またはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基から選択される基であり、Ar¹およびAr²は互いに同じまたは異なる(いても良い)とを、順次もしくは同時に作用させる工程を包含する、方法。

【請求項7】 式VIIIの化合物：

【化9】



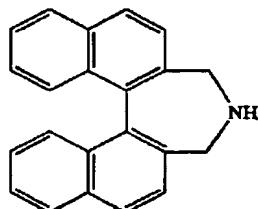
(式中、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換され

いても良いアルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R³およびR⁴は互いに同じまたは異なっていても良く；Xはハロゲン原子を表す)。

【請求項8】 請求項7に記載の化合物であって、R³およびR⁴がともにフェニルであるか、もしくはR³およびR⁴がともにβ-ナフチルであり、Xが臭素原子である、化合物。

【請求項9】 請求項3に記載の化合物を製造する方法であって：式IX：

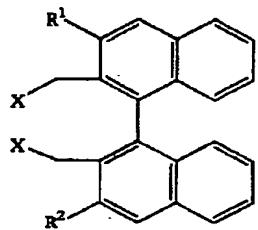
【化10】



IX

で示される光学活性な3,5-ジヒドロ-4H-ジナフト[2,1-c:1',2'-e]アゼピンに、アルコール系溶媒中、酸捕捉剤として作用する無機塩基の存在下、式Xの化合物：

【化11】



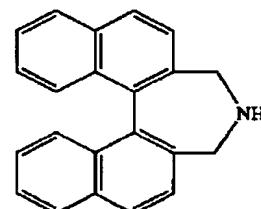
X

(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₄の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R³およびR⁴は互いに同じまたは異なっていても良く；Xはハロゲン原子である)。

,～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R¹およびR²は互いに同じまたは異なっていても良く；Xはハロゲン原子である)を作用させる工程を包含する、方法。

【請求項10】 請求項4に記載の化合物を製造する方法であって：式IXの化合物：

【化12】

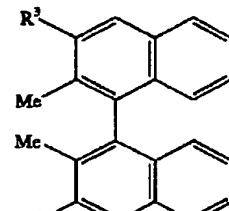


IX

に、アルコール系溶媒中、酸捕捉剤として作用する無機塩基の存在下、請求項8に記載の化合物を作用させる工程を包含する、方法。

【請求項11】 式X Iの化合物：

【化13】



XI

40 (式中、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₄の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いアルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R¹およびR²は互いに同じまたは異なっていても良く；Xはハロゲン原子である)。

基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃、アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄、アルキル)カルバモイル基、およびN、N-ジ(C₁～C₄、アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R³およびR⁴は互いに同じまたは異なっていても良い)。

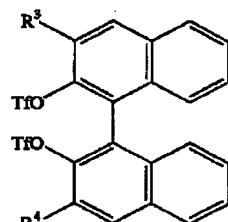
【請求項12】R³およびR⁴がともにフェニルであるか、もしくはR³およびR⁴がともにβ-ナフチルである、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】請求項7に記載の化合物を製造する方法であって：請求項11に記載の化合物に、適切な溶媒中、ラジカル反応開始剤の存在下、ハロゲンラジカルを発生させることのできる適切なハロゲン化剤を作用させ、2-および2'-メチル基とともにハロゲン化する工程を包含する、方法。

【請求項14】請求項8に記載の化合物を製造する方法であって：請求項12に記載の化合物に、適切な溶媒中、ラジカル反応開始剤の存在下、臭素ラジカルを発生させることのできる臭素化剤を作用させ、2-および2'-メチル基とともに臭素化する工程を包含する、方法。

【請求項15】式XIIの化合物：

【化14】



XII

(式中、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいて良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃、アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄、アルキル)カルバモイル基、およびN、N-ジ(C₁～C₄、アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R³およびR⁴は互いに同じまたは異なっていても良い)。

ていても良く；Tfはトリフルオロメタンスルfonyl基を表す)。

【請求項16】R³およびR⁴がともにフェニルであるか、もしくはR³およびR⁴がともにβ-ナフチルである、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】請求項11に記載の化合物を製造する方法であって：請求項15に記載の化合物に、ニッケル触媒の存在下、適切な溶媒中、式XIII：



(式中、Xはハロゲン原子を表す)で示されるメチルマグネシウムハライドを作用させる工程を包含する、方法。

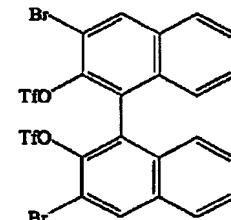
【請求項18】請求項12に記載の化合物を製造する方法であって：請求項16に記載の化合物に、ニッケル触媒の存在下、適切な溶媒中、式XIII：



(式中、Xはハロゲン原子を表す)で示されるメチルマグネシウムハライドを作用させる工程を包含する、方法。

20 【請求項19】式XIVの化合物：

【化15】

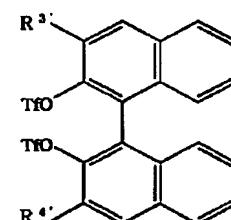


XIV

(Tfはトリフルオロメタンスルfonyl基である)。

【請求項20】式XIII'の化合物：

【化16】



XIII'

(式中、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいて良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃、アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄、アルキル)カルバモイル基、およびN、N-ジ(C₁～C₄、アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R³およびR⁴は互いに同じまたは異なる)。

も良いアリール基；C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₆アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₆アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₆アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R³およびR⁴は互いに同じまたは異なっていても良い；T^fはトリフルオロメタンスルfonyル基を表す)を製造する方法であって：請求項19に記載の化合物の臭素原子を、適切な溶媒中、遷移金属触媒の存在下、R³およびR⁴で置換する工程を包含する、方法。

【請求項21】 請求項19に記載の化合物に、適切な溶媒中、塩基とバラジウム触媒の存在下、式XVの化合物：

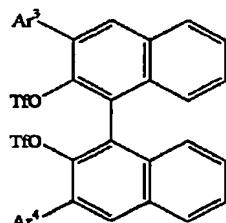
Ar³B(OH)₂, XV

と、式XVIの化合物：

Ar⁴B(OH)₂, XVI

(式XVおよびXVI中、Ar³およびAr⁴は、C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基；C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；およびC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基からなる群から選択される基であり、Ar³およびAr⁴は互いに同じまたは異なっていても良い)とを、順次もしくは同時に作用させる工程を包含する、式XVIIの化合物：

【化17】



XVII

(式中、Ar³およびAr⁴は、C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基；C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；およびC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基からなる群から選択される基であり、Ar³およびAr⁴は互いに同じまたは異なっていても良い)を製造する方法。

【請求項22】 請求項16に記載の化合物を製造する方法であって：請求項19に記載の化合物に、適切な溶媒中、塩基とバラジウム触媒の存在下、式XVの化合

物：

Ar³B(OH)₂, XV

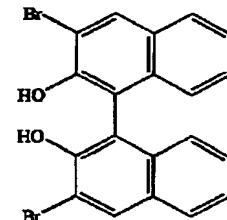
と、式XVIの化合物：

Ar⁴B(OH)₂, XVI

(式XVおよびXVI中、Ar³およびAr⁴はともにフェニルであるか、もしくはβ-ナフチルである)とを作用させる工程を包含する、方法。

【請求項23】 式XVIIIの化合物：

【化18】

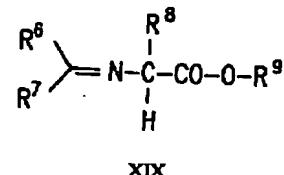


XVIII

に、適切な溶媒中、塩基の存在下、トリフルオロ化剤を作用させる工程を包含する、請求項19に記載の化合物を製造する方法。

【請求項24】 軸不斎に関して純粋な請求項1に記載の化合物を相関移動触媒として用い、式XIX

【化19】



(式中、R⁶およびR⁷は、同じまたは異なって、水素原子、アリール基(C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い)を示すが、ただし同時に水素原子であることは除き；R⁸は、水素原子、アリール基(C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い)、C₁～C₆アルキル基(分岐または環を形成していても良い)、アラルキル基(C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い)を示し；R⁹は、C₁～C₆アルキル基を示す)で示される化合物を、媒体中、無機塩基の存在下、式XXの化合物：

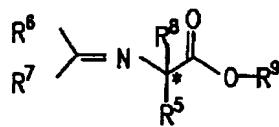
R⁵-W XX

(式中、R⁵はC₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアリル基または置換アリル基；C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆の

11

アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いヘテロアラルキル基；もしくは、C₁～C₆の分岐しても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基であり；Wは、脱離能を有する官能基である）でアルキル化する工程を包含する、式XXIの化合物：

【化20】



XXI

（式中、R⁵はC₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアリール基または置換アリール基；C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；もしくは、C₁～C₆の分岐しても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基であり；R⁶およびR⁷は、同じまたは異なって、水素原子、アリール基（C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い）、C₁～C₆アルキル基（分岐または環を形成しても良い）、アラルキル基（C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い）を示すが、ただし同時に水素原子であることは除き；R⁸は、水素原子、アリール基（C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い）、C₁～C₆アルキル基（分岐または環を形成しても良い）、アラルキル基（C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い）を示し；R⁹は、C₁～C₆アルキル基を示す）を立体選択的に製造する方法。

【請求項25】 請求項2に記載の化合物を相間移動触媒として用いる、請求項24に記載の方法。

【請求項26】 請求項3に記載の化合物を相間移動触媒として用いる、請求項24に記載の方法。

10

12

媒として用いる、請求項24に記載の方法。

【請求項27】 請求項4に記載の化合物を相間移動触媒として用いる、請求項24に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

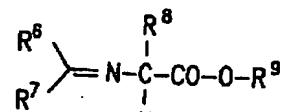
【発明の属する技術分野】本発明は、C₂対称な軸不斉を有する光学活性な新規4級アンモニウム塩とその製法、ならびに該塩を製造するための中間体およびその製法に関する。さらに、本発明は、該塩を相間移動触媒として使用して立体選択的アルキル化を実施することを特徴とする、光学活性なα-アミノ酸誘導体の製法に関する。

【0002】

【従来の技術】式XXIX：

【0003】

【化21】



XXIX

20

30

40

【0004】で示されるグリシン誘導体を、有機溶媒と水とからなる2相系中、式XXの化合物：

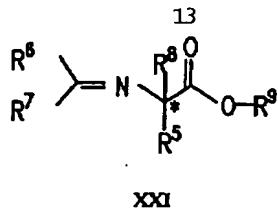
R⁵-W XX

（式中、R⁵はC₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアリール基または置換アリール基；C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；もしくは、C₁～C₆の分岐しても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基であり。Wは、脱離能を有する官能基である。）で立体選択的にアルキル化して生成される、式XXI：

【0005】

【化22】

50



【0006】(式中、R⁵はC₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアリル基または置換アリル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いヘテロアラルキル基；もしくは、C₁～C₆の分岐していても良いプロバルギル基または置換プロバルギル基である。*は新たに生成する不斉中心を表す。)で示される光学活性な α -アミノ酸誘導体の中のいくつかについて、シンコナアルカロイド誘導体を相間移動触媒として使用する製造法が報告されている(Corey, E. J. ら、J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 12414)。しかしながら、従来の条件では溶媒にハロゲン系の溶媒を使用しなくてはならない上に、高い不斉収率を達成するためには低温条件を必要とし、このため反応に長時間を要し、工業的に実施することは必ずしも容易ではなかった。

【0007】さらに、そのような相間移動触媒は、シンコナアルカロイドを原料として調製されるため、触媒構造を自由に改変して望ましい立体選択性を発揮することが、しばしば困難であった。

【0008】他方、軸不斉を有する光学活性な4級アンモニウム塩を調製し、相間移動触媒として立体選択性的なアルキル化に応用した例はこれまで知られていない。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、軸不斉を有する光学活性な新規4級アンモニウム塩、特にそのスピロ型誘導体を相間移動触媒として提供し、グリシン誘導体を立体選択性的にアルキル化して光学活性な α -アミノ酸誘導体に変換することを目的とする。さらに、本発明は、そのような新規4級アンモニウム塩を製造するため有用な中間体を提供することを目的とする。

【0010】

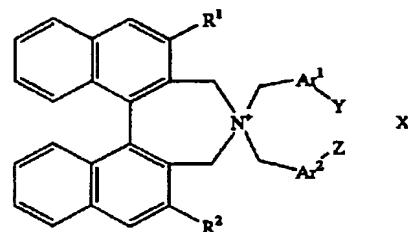
【課題を解決するための手段】本発明は、式Iの化合

10

物：

【0011】

【化23】



20

【0012】(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₆の分岐していても良いプロバルギル基または置換プロバルギル基である。*は新たに生成する不斉中心を表す。)で示される光学活性な α -アミノ酸誘導体の中のいくつかについて、シンコナアルカロイド誘導体を相間移動触媒として使用する製造法が報告されている(Corey, E. J. ら、J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 12414)。しかしながら、従来の条件では溶媒にハロゲン系の溶媒を使用しなくてはならない上に、高い不斉収率を達成するためには低温条件を必要とし、このため反応に長時間を要し、工業的に実施することは必ずしも容易ではなかった。

30

【0013】なお、本明細書中で「分岐または環を形成しても良い」との記載は、直鎖状であっても良く、分岐鎖状であっても良く、また環状であっても良いことを意味する。

40

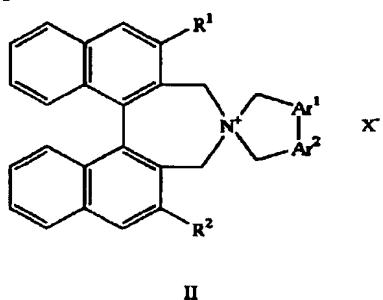
【0014】上記化合物は、スピロ型であり、YおよびZが一緒になって単結合を表す、式IIの化合物：

50

15

【0015】

【化24】



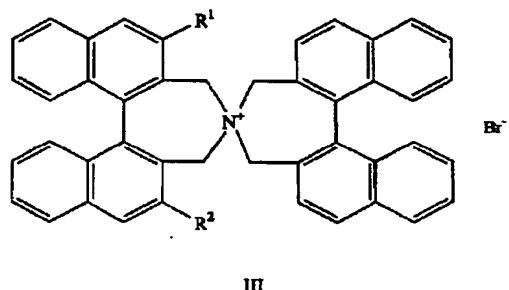
II

【0016】であり得る。

【0017】上記化合物は、Ar¹およびAr²が互いのα-位で結合したβ-ナフチル基であり、X⁻が臭化物アニオンである、式IIIの化合物：

【0018】

【化25】



III

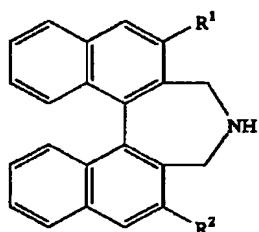
【0019】であり得る。

【0020】上記化合物は、R¹およびR²がともにフェニルであるか、もしくはR¹およびR²がともにβ-ナフチルであり得る。

【0021】本発明はまた、式Iの化合物を製造する方法であって、式IVの化合物：

【0022】

【化26】



IV

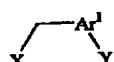
【0023】(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₄の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のア

16

ルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R¹およびR²は互いに同じまたは異なっていても良い)に、適切な溶媒中、酸捕捉剤の存在下、式Vの化合物：

【0024】

【化27】



V

20

【0025】と式VIの化合物：

【0026】

【化28】



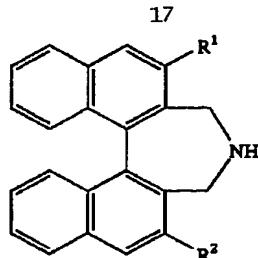
VI

【0027】(式VおよびVI中、Ar¹およびAr²は、それぞれ独立に、C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；およびC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基から選択される基であり、Ar¹およびAr²は互いに同じまたは異なっていても良く；Xはハロゲン原子であり；YおよびZは、それぞれ独立に、水素原子；ハロゲン原子；C₁～C₄のアルキル基；およびC₁～C₃のアルコキシ基から選択される基であり、YおよびZは互いに同じまたは異なっていても良いか、あるいはYおよびZは一緒になって単結合を表し得る)と、順次もしくは同時に作用させる工程を包含する、方法である。

【0028】本発明はまた、式IIの化合物を製造する方法であって、式IVの化合物：

【0029】

【化29】



IV

【0030】(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なるても良い)からなる群から選択される基であり、R¹およびR²は互いに同じまたは異なるても良い)に、適切な溶媒中、酸捕捉剤の存在下、式VIIの化合物：

【0031】

【化30】



VII

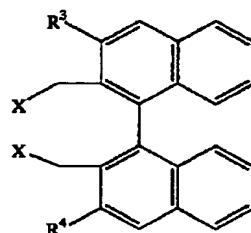
【0032】(式中、Ar¹およびAr²は、それぞれ独立に、C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；またはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基から選択される基であり、Ar¹およびAr²は互いに同じまたは異なるても良い；Xはハロゲン原子である)を作用させる工程を包含する、方法である。

【0033】本発明はまた、式VIIIの化合物：

【0034】

【化31】

40



VIII

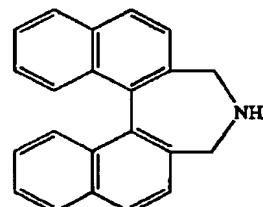
10 【0035】(式中、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なるても良い)からなる群から選択される基であり、R³およびR⁴は互いに同じまたは異なるても良い；Xはハロゲン原子を表す)である。

20 【0036】上記化合物は、R³およびR⁴がともにフェニルであるか、もしくはR³およびR⁴がともにβ-ナフチルであり、Xが臭素原子であり得る。

【0037】本発明はまた、式IXの化合物を製造する方法であって、式IX：

【0038】

【化32】



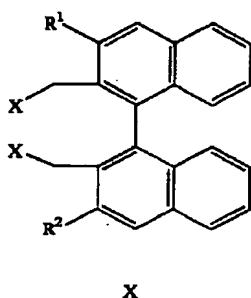
IX

40 【0039】で示される光学活性な3,5-ジヒドロ-4H-ジナフト[2,1-c:1',2'-e]アゼビンに、アルコール系溶媒中、酸捕捉剤として作用する無機塩基の存在下、式Xの化合物：

50 【0040】

19

【化33】

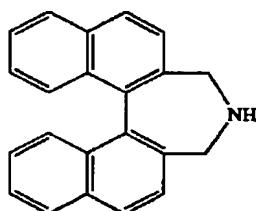


【0041】(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R¹およびR²は互いに同じまたは異なっていても良く；Xはハロゲン原子である)を作用させる工程を包含する、方法である。

【0042】本発明はまた、請求項4に記載の化合物を製造する方法であって、式IXの化合物：

【0043】

【化34】



【0044】に、アルコール系溶媒中、酸捕捉剤として作用する無機塩基の存在下、請求項8に記載の化合物を作用させる工程を包含する、方法である。

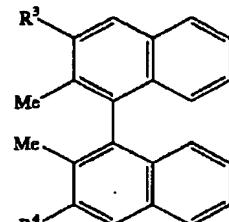
【0045】本発明はまた、式X.Iの化合物：

【0046】

【化35】

(11)

20



10 【0047】(式中、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R³およびR⁴は互いに同じまたは異なっていても良い)である。

20 【0048】上記化合物は、R³およびR⁴がともにフェニルであるか、もしくはR³およびR⁴がともにβ-ナフチルであり得る。

【0049】本発明はまた、式VIIIの化合物を製造する方法であって、請求項11に記載の化合物に、適切な溶媒中、ラジカル反応開始剤の存在下、ハロゲンラジカルを発生させることのできる適切なハロゲン化剤を作用させ、2-および2'-メチル基をともにハロゲン化する工程を包含する、方法である。

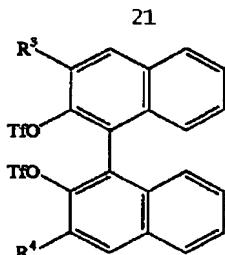
【0050】本発明はまた、請求項8に記載の化合物を製造する方法であって、請求項12に記載の化合物に、

40 適切な溶媒中、ラジカル反応開始剤の存在下、臭素ラジカルを発生させることのできる臭素化剤を作用させ、2-および2'-メチル基をともに臭素化する工程を包含する、方法である。

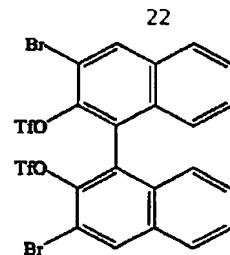
【0051】本発明はまた、式XIの化合物：

【0052】

【化36】



XII



XIV

【0053】(式中、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいて良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₃アルキル)カルバモイル基、およびN₁N-ジ(C₁～C₃アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R³およびR⁴は互いに同じまたは異なっていても良く；Tfはトリフルオロメタンスルfonyl基を表す)である。

【0054】上記化合物は、R³およびR⁴がともにフェニルであるか、もしくはR³およびR⁴がともにβ-ナフチルであり得る。

【0055】本発明はまた、請求項11に記載の化合物を製造する方法であって、請求項15に記載の化合物に、ニッケル触媒の存在下、適切な溶媒中、式XIII I：

MeMgX X III I

(式中、Xはハロゲン原子を表す)で示されるメチルマグネシウムハライドを作成させる工程を包含する、方法である。

【0056】本発明はまた、請求項12に記載の化合物を製造する方法であって、請求項16に記載の化合物に、ニッケル触媒の存在下、適切な溶媒中、式XIII I：

MeMgX X III I

(式中、Xはハロゲン原子を表す)で示されるメチルマグネシウムハライドを作成させる工程を包含する、方法である。

【0057】本発明はまた、式XIVの化合物：

【0058】

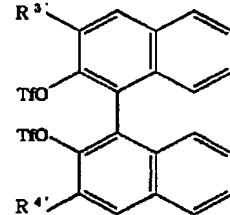
【化37】

10 【0059】(Tfはトリフルオロメタンスルfonyl基である)である。

【0060】本発明はまた、式XIII'の化合物：

【0061】

【化38】



XIII'

【0062】(式中、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、C₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいて良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₃アルキル)カルバモイル基、およびN₁N-ジ(C₁～C₃アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R³およびR⁴は互いに同じまたは異なっていても良く；Tfはトリフルオロメタンスルfonyl基を表す)である。

40 【0063】本発明はまた、請求項19に記載の化合物に、適切な溶媒中、塩基とパラジウム触媒の存在下、式XVの化合物：

Ar³B(OH)₂ XV

と、式XVIの化合物：

50 Ar⁴B(OH)₂ XVI

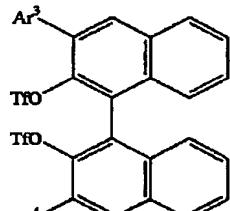
23

(式XVおよびXVI中、 $A r^3$ および $A r^4$ は、 C_2 ～ C_6 の分歧もしくは環を形成していても良いアルケニル基； C_1 ～ C_4 のアルキル基、 C_1 ～ C_3 のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換していても良いアリール基；および C_1 ～ C_4 のアルキル基、 C_1 ～ C_3 のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換していても良いヘテロアリール基からなる群から選択される基であり、 $A r^3$ および $A r^4$ は互いに同じまたは異なっていても良い)とを、順次もしくは同時に作用させる工程を包含する、

式XVIIの化合物：

〔0064〕

【化39】



xvii

〔0065〕(式中、 $A r^3$ および $A r'$ は、 $C_2 \sim C_6$ の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基； $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換していても良いアリール基；および $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換していても良いヘテロアリール基からなる群から選択される基であり、 $A r^3$ および $A r'$ は互いに同じまたは異なっていても良い)を製造する方法である。

【0066】本発明はまた、請求項16に記載の化合物を製造する方法であって、請求項19に記載の化合物に、適切な溶媒中、塩基とバラジウム触媒の存在下、式XVの化合物：

A r³ B (OH)₃ XV

と、式XVIの化合物：

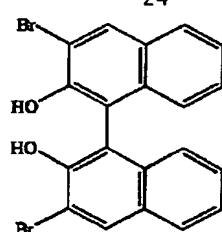
Ar⁴B(OH)₂, XVI

(式XVおよびXV I中、 $A r^3$ および $A r^4$ はともにフェニルであるか、もしくは β -ナフチルである)とを作用させる工程を包含する、方法である。

【0067】本発明はまた、式XVIIIの化合物：

〔0068〕

【化 40】



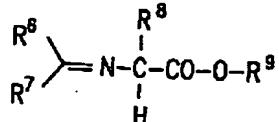
XVIII

10 【0069】に、適切な溶媒中、塩基の存在下、トリフルオロ化剤を作用させる工程を含む、請求項19に記載の化合物を製造する方法である。

【0070】本発明はまた、軸不齊に関して純粋な請求項1に記載の化合物を相間移動触媒として用い、式X I X

[0071]

【化 4 1】



xx

〔0072〕(式中、R^oおよびR^oは、同じまたは異なって、水素原子、アリール基(C₁～C₃アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い)を示すが、ただし同時に水素原子であることは除き、R^oは、アリール基(C₁～C₃アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い)、C₁～C₃アルキル基(分岐または環を形成しても良い)、アラルキル基(C₁～C₃アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い)を示し、R^oは、C₁～C₃アルキル基を示す)で示される化合物を適切な媒体中、無機塩基の存在下で、式XXの化合物：

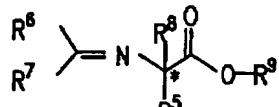
R⁵ - W XX

(式中、R⁵はC₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアリル基または置換アリル基；C₁～C₆

換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いヘテロアラルキル基；もしくは、C₁～C₆の分岐していても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基であり；Wは、脱離能を有する官能基である)でアルキル化する工程を包含する、式XXIの化合物：

【0073】

【化42】



XXI

【0074】(式中、R⁵はC₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアリル基または置換アリル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；もしくは、C₁～C₆の分岐していても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基であり、R⁶およびR⁷は、同じまたは異なって、水素原子、アリール基(C₁～C₆アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い)を示すが、ただし同時に水素原子であることは除き、R⁶は、アリール基(C₁～C₆アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い)、C₁～C₆アルキル基(分岐または環を形成していても良い)、アラルキル基(C₁～C₄アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良い)を示し、R⁷は、C₁～C₄アルキル基を示す)を立体選択的に製造する方法である。

【0075】上記方法では、請求項2に記載の化合物を相間移動触媒として用い得、請求項3に記載の化合物を相間移動触媒として用い得、そして請求項4に記載の化合物を相間移動触媒として用い得る。

【0076】以下、本明細書で用いられる用語を定義する。

【0077】用語「C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基」は、任意の炭素数1～6の直鎖、分岐鎖および環状アルキルを意味し、例えば、メチ

ル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、シクロブロビル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロブチル、ベンチル、シクロベンチル、ヘキシル、シクロヘキシルなどが挙げられる。本発明においては、メチル、イソブロビルおよびtert-ブチルが好ましい。

【0078】用語「C₂～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基」は、任意の炭素数2～6の直鎖、分岐鎖および環状アルケニルを意味し、例えば、

10 エチニル、プロペニル、イソプロペニル、シクロプロペニル、ブテニル、1-メチル-1-ブロペニル、1-メチル-2-ブロペニル、2-メチル-1-ブロペニル、2-メチル-2-ブロペニル、シクロブテニル、ベンテニル、シクロベンテニル、ヘキセニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。本発明においては、プロペニルおよびブテニルが好ましい。

【0079】用語「C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基」は、任意の炭素数2～6の直鎖、分岐鎖および環状アルキニルを意味し、例え

20 ば、エチニル、プロピニル、シクロプロピルエチニル、ブチニル、1-メチル-2-ブロピニル、ベンチニル、シクロブチルエチニル、ヘキシニル、トリメチルシリルエチニルなどが挙げられる。本発明においては、エチニルおよびトリメチルシリルエチニルが好ましい。

【0080】用語「C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアリル基または置換アリル基」は、アリル基、あるいは1および/または2および/または3位に置換基を有する任意の合計炭素数4～9の置換アリル基を意味し、例えば、2-ブテニル、1-シクロベンテニ

30 ルメチル、3-メチル-2-ブテニルなどが挙げられる。本発明においては、アリルが好ましい。

【0081】用語「C₁～C₆の分岐していても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基」は、プロパルギル基、あるいは1および/または3位に置換基を有する任意の合計炭素数4～9の置換プロパルギル基を意味し、例えば、2-ブチニル、3-トリメチルシリル-2-ブロピニルなどが挙げられる。本発明においては、プロパルギルおよび3-トリメチルシリル-2-ブロピニルが好ましい。

40 【0082】用語「脱離能を有する官能基」は、置換反応あるいは脱離反応などにおいて、反応基質から離れていく原子または原子団、つまり脱離基を意味し、例えば、ハロゲン原子、スルフォニルオキシ基などが挙げられる。

【0083】本発明における「アラルキル基」の例としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、アンスラセニルメチルなどが挙げられる。

【0084】本発明におけるヘテロアラルキル基の例としては、ビリジルメチル、キノニルメチル、インドリルメチル、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチ

ルなどが挙げられる。

【0085】本発明における「アリール基」の例としては、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニルなどが挙げられる。

【0086】本発明における「ヘテロアリール基」の例としては、ビリジル、キノニル、ピロリル、イミダゾリル、フリル、インドリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリルなどが挙げられる。

【0087】本発明における「ハロゲン原子」の例としては、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

【0088】本発明における「スルフォニルオキシ基」の例としては、メタンスルフォニルオキシ、p-トルエンスルフォニルオキシ、トリフルオロメタンスルフォニルオキシなどが挙げられる。また、適切な媒体としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど、またはこれらの中で、水と混ざらないものと水との二相系媒体を挙げることができる。無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化ルビジウム、水酸化セシウムなどが挙げられる。

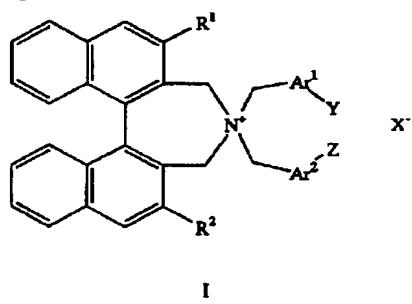
【0089】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。

【0090】本発明者は、式I:

【0091】

【化43】

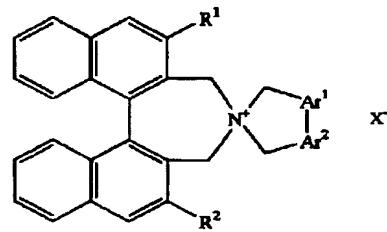


【0092】(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₄の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₂～C₄の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基；C₂～C₄の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₄アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、および

N、N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R¹およびR²は互いに同じまたは異なっていても良く；Ar¹およびAr²は、それぞれ独立に、C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；またはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基から選択される基であり、Ar¹およびAr²は互いに同じまたは異なっていても良く；X⁻はハロゲン化物アニオンであり；YおよびZはそれぞれ独立に、水素原子；ハロゲン原子；C₁～C₄のアルキル基；およびC₁～C₄のアルコキシ基からなる群から選択される基であり、YおよびZは互いに同じまたは異なっていても良いか、あるいはYおよびZは一緒にになって単結合を表し得る)で示されるスピロ構造をとり得る軸不斉を有する光学活性な4級アンモニウム塩が、有機溶媒と水とからなる2相系中、優れた相間移動触媒として作用し、式IX:

【0093】

【化44】



【0094】で示されるグリシン誘導体を、式XX:

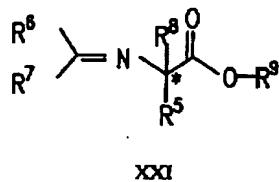
R⁵-W XX

(式中、R⁵はC₁～C₄の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₂～C₄の分岐もしくは環を形成しても良いアリール基または置換アリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；もしくは、C₁～C₄の分岐していても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基であり；Wは、ハロゲン原子、スルフォニルオキシ基

等の脱離能を有する官能基である)で示される化合物で立体選択的にアルキル化して、式XXI:

【0095】

【化45】



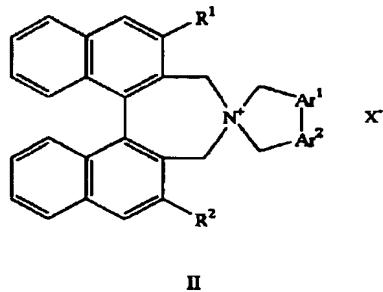
XXI

【0096】(式中、R¹はC₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基; C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアリル基または置換アリル基; C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリル基、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基; C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリル基、あるいはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いヘテロアラルキル基; C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いプロバルギル基または置換プロバルギル基である。*は新たに生成する不斉中心を表す)で示される光学活性なα-アミノ酸誘導体を高い光学純度で与えることを見出した。

【0097】式Iで示される軸不斉を有する光学活性な4級アンモニウム塩のうち、式III:

【0098】

【化46】



II

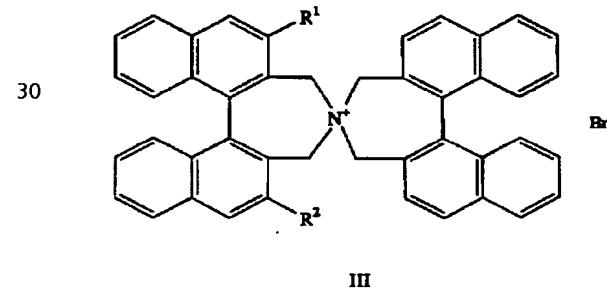
【0099】(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子; C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基; C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基; C₁～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基; C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基; C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基; C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基; C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基; (C₁～C₆のアルコキシ)カルボニル基; カルバモイル基; N-(C

ルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基; C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基; C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基; (C₁～C₆のアルコキシ)カルボニル基; カルバモイル基; N-(C₁～C₆のアルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₆のアルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なるても良い)からなる群から選択される基であり、R¹およびR²は互いに同じまたは異なるても良い。A r¹およびA r²は、それぞれ独立に、C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基; またはC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基から選択される基であり、A r¹およびA r²は互いに同じまたは異なるても良い。X⁻はハロゲン化物アニオンである。)で示される軸不斉を有する光学活性なスピロ型4級アンモニウム塩を相間移動触媒用い、上記のアルキル化反応を行なうと、より高い立体選択性が得られる。

【0100】特に、式IIの化合物のうち、A r¹およびA r²が互いにα-位で結合したβ-ナフチル基であり、X⁻が臭化物アニオンである、式III:

【0101】

【化47】



III

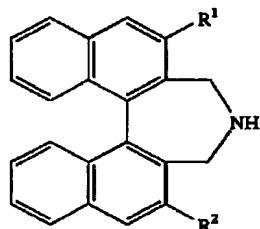
【0102】(R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子; C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基; C₁～C₆の分岐もしくは環を形成していても良いアルケニル基; C₁～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基; C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基; C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基; C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基; C₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基; (C₁～C₆のアルコキシ)カルボニル基; カルバモイル基; N-(C

31

$\sim C_1$ 、アルキル)カルバモイル基、および N, N -ジ($C_1 \sim C_4$ 、アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、 R^1 および R^2 は互いに同じまたは異なっていても良い。)で示される化合物、とりわけ、式III中、 R^1 および R^2 が共にフェニル、もしくは R^1 および R^2 が共に β -ナフチルである、 C_2 対称な軸不斉を有する光学活性なスピロ型4級アンモニウム塩は、上記立体選択的アルキル化において極めて有効な空間移動触媒として作用し、90%ee以上の立体選択性を達成することができる。

【0103】式Iで示されるスピロ構造をとっても良い軸不斉を有する光学活性な4級アンモニウム塩は、式IV:

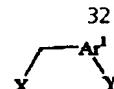
【0104】
【化48】



IV

【0105】(式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素原子； $C_1 \sim C_4$ の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基； $C_1 \sim C_4$ の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基； $C_1 \sim C_4$ の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基； $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基； $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基； $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基； $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基； $(C_1 \sim C_4$ 、アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基； $N-(C_1 \sim C_4$ 、アルキル)カルバモイル基、および N, N -ジ($C_1 \sim C_4$ 、アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、 R^1 および R^2 は互いに同じまたは異なっていても良い。)で示される軸不斉を有する光学活性なジナフтоアゼビン誘導体に、適切な溶媒中、酸捕捉剤の存在下、式V:

【0106】
【化49】



V

【0107】と式VI:

【0108】
【化50】



VI

10

20

【0109】(式VおよびVI中、 Ar^1 および Ar^2 は、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いフェニル、ビフェニル、ナフチル等のアリール基；または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いビリジル、キノニルなどのヘテロアリール基から選択される基であり、 Ar^1 および Ar^2 は互いに同じまたは異なっていても良い。Xはハロゲン原子である。YおよびZはそれぞれ独立に、水素原子；ハロゲン原子； $C_1 \sim C_4$ のアルキル基；および $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基からなる群から選択される基であり、YおよびZは互いに同じまたは異なっていても良いか、あるいはYおよびZは一緒にになって単結合を表し得る。)で表される化合物とを、順次もしくは同時に作用させることによって製造することができる。

【0110】式IVの化合物は、式VIIIの化合物に30 Hawkins, J. M. らの方法 (J. Org. Chem., 1994, 59, 649) を適用することによって得られる。式Vの化合物ならびに式VIの化合物の多くは、市販の試薬として容易に入手することができる。または、これらの化合物として式VIIIの化合物を使用することができる。

【0111】本発明に従えば、化合物IVと、化合物IVに対してそれぞれ好ましくは0.8～1.5当量、より好ましくは1.0～1.4当量、最も好ましくは1.1～1.2当量の化合物Vと化合物VIとを、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソブロピルアルコール、ブタノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の酸捕捉剤の存在下に、室温から使用溶媒の沸点までの間の適宜な温度、好ましくは室温～80°Cで、好ましくは30分から12時間、より好ましくは2～11時間、最も好ましくは3～10時間攪拌することにより化合物IVが得られる。この時、上記反応溶媒は、化合物IVに対し、容積(mL)／重量(g)比で好ましくは5～50倍、より好ましくは10～40倍使用し、酸捕捉剤は、

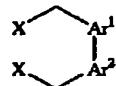
50 化合物IVに対して好ましくは2～4当量、より好まし

くは2~3当量使用すれば良い。

【0112】式I Iで示される軸不斎を有する光学活性なスピロ型4級アンモニウム塩は、式I Vで示される化合物に、適切な溶媒中、酸捕捉剤の存在下、式V I I：

【0113】

【化51】



VII

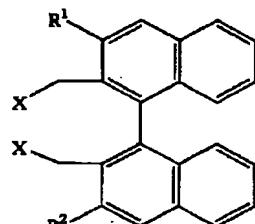
【0114】(式中、Ar¹およびAr²は、それぞれ独立に、C₁~C₄のアルキル基、C₁~C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いフェニル、ビフェニル、ナフチル等のアリール基；またはC₁~C₄のアルキル基、C₁~C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いビリジル、キノニルなどのヘテロアリール基から選択される基であり、Ar¹およびAr²は互いに同じまたは異なっていても良い。Xはハロゲン原子である。)で示される化合物を作用させることによって製造することができる。

【0115】本発明に従えば、化合物I Vと、化合物I Vに対して好ましくは1~3当量、より好ましくは1~2当量、最も好ましくは1~1.5当量の化合物V I Iとを、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソブロピルアルコール、ブタノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の酸捕捉剤の存在下に、室温から使用溶媒の沸点までの間の適宜な温度、好ましくは室温~80°Cで、好ましくは30分から12時間、より好ましくは1~11時間、最も好ましくは2~10時間攪拌することにより化合物I Iが得られる。この時、反応溶媒は、化合物I Vに対し、容積(mL)/重量(g)比で好ましくは5~50倍、より好ましくは5~30倍、最も好ましくは10~25倍使用し、酸捕捉剤は、化合物I Vに対して好ましくは2~4当量、より好ましくは2~3当量使用すれば良い。

【0116】式I I Iで示される軸不斎を有する光学活性なスピロ型4級アンモニウム塩は、式I Xで示される光学活性な3,5-ジヒドロ-4H-ジナフト[2,1-c:1',2'-e]アゼビンに、アルコール系溶媒中、酸捕捉剤として作用する無機塩基の存在下、式X：

【0117】

【化52】



X

10 【0118】(式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子；C₁~C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₂~C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基；C₂~C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁~C₄のアルキル基、C₁~C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁~C₄のアルキル基、C₁~C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁~C₄のアルキル基、C₁~C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁~C₄のアルキル基、C₁~C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁~C₄アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁~C₄アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁~C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R¹およびR²は互いに同じまたは異なっていても良い。Xはハロゲン原子である。)で示される光学活性な1,1'-ビナフチル誘導体を作用させることによって製造することができる。

【0119】また、この時使用する光学活性な3,5-ジヒドロ-4H-ジナフト[2,1-c:1',2'-e]アゼビンIXは、Hawkinsらの方法に従って製造することができる(Hawkins, J. M. ら、J. Org. Chem. 1994, 59, 649)。

【0120】本発明に従えば、化合物I Xと、化合物I Xに対して好ましくは1~3当量、より好ましくは1~2当量、最も好ましくは1~1.5当量の化合物Xとを、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソブロピルアルコール、ブタノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の酸捕捉剤の存在下に、室温から使用溶媒の沸点までの間の適宜な温度、好ましくは室温~80°Cで、好ましくは30分から12時間、より好ましくは1~11時間、最も好ましくは2~10時間攪拌することにより化合物I I Iが得られる。この時、反応溶媒は、化合物I Xに対し、容積(mL)/重量(g)比で好ましくは5~50倍、より好ましくは5~30倍使用し、酸捕捉剤は、化合物I Xに対して好ましくは2~4当量、より好ましくは2~3当量使用すれば良い。

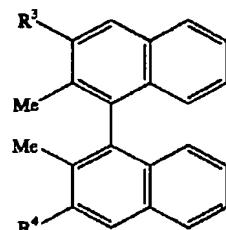
40 【0121】本発明に従えば、化合物I Xと、化合物I Xに対して好ましくは1~3当量、より好ましくは1~2当量、最も好ましくは1~1.5当量の化合物Xとを、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソブロピルアルコール、ブタノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の酸捕捉剤の存在下に、室温から使用溶媒の沸点までの間の適宜な温度、好ましくは室温~80°Cで、好ましくは30分から12時間、より好ましくは1~11時間、最も好ましくは2~10時間攪拌することにより化合物I I Iが得られる。この時、反応溶媒は、化合物I Xに対し、容積(mL)/重量(g)比で好ましくは5~50倍、より好ましくは5~30倍使用し、酸捕捉剤は、化合物I Xに対して好ましくは2~4当量、よ

り好ましくは2~3当量使用すれば良い。

【0121】式Xで表される化合物は、式X I :

【0122】

【化53】



XI

【0123】(式中、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいても良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R³およびR⁴は互いに同じまたは異なっていても良い。)で示される光学活性な2',2'-ジメチル-1',1'-ビナフチル誘導体に、適切な溶媒中、ラジカル反応開始剤の存在下、ハロゲンラジカルを発生させることのできる適切なハロゲン化剤(ハロゲンラジカル発生剤)を作用させ、2-および2'-メチル基とともにハロゲン化することによって製造することができる。

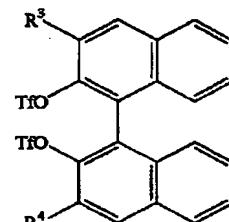
【0124】本発明に従えば、化合物X Iと、化合物X Iに対して好ましくは2~3当量、より好ましくは2~2.5当量のN-ブロムコハク酸イミド等のハロゲンラジカル発生剤とを、ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル等の炭化水素系溶媒中、過酸化ベンゾイル等のラジカル反応開始剤の存在下に、室温から使用溶媒の沸点までの間の適宜な温度、好ましくは60~100°Cで、好ましくは30分から5時間、より好ましくは1~5時間、最も好ましくは1~3.5時間攪拌することにより化合物Xが得られる。この時、反応溶媒は、化合物X Iに対し、容積(mL)／重量(g)比で好ましくは5~20倍、より好ましくは5~15倍、最も好ましく

は5~10倍使用し、ラジカル発生剤は、化合物IVに対して好ましくは0.1~0.6当量、より好ましくは0.2~0.6当量使用し、ハロゲンラジカル発生剤は、化合物IVに対して好ましくは1~5当量、より好ましくは1.5~3.5当量、最も好ましくは1.8~2.6当量使用すれば良い。

【0125】化合物X Iは、式X I I :

【0126】

【化54】



XII

【0127】(式中、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子；C₁～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルキル基；C₂～C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基；C₂～C₆の分岐もしくは環構造を含んでいて良いアルキニル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；(C₁～C₃アルコキシ)カルボニル基；カルバモイル基；N-(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基、およびN,N-ジ(C₁～C₄アルキル)カルバモイル基(ここで、アルキルは互いに同じまたは異なっていても良い)からなる群から選択される基であり、R³およびR⁴は互いに同じまたは異なっていても良い。Tfはトリフルオロメタヌルフォニル基を表す。)で示される光学活性な2',2'-ビストリフルオロメタヌルフォニルオキシー-1',1'-ビナフチル誘導体に、ニッケル触媒の存在下、適切な溶媒中、式X I I I :

40 MeMgX X I I I
(式中、Xはハロゲン原子を表す。)で示されるメチルマグネシウムハライドを作用させることによって製造することができる。

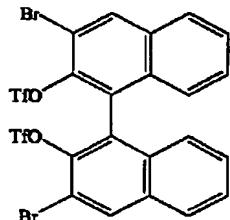
【0128】本発明に従えば、化合物X I Iと、化合物X I I Iに対して好ましくは2~7当量、より好ましくは2.5~6.5当量のMeMgCl等の化合物X I I Iとを、エーテル、イソプロピルエーテル、ブチルエーテル、THF、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒中、NiCl₂(PPh₃)₂等のニッケル触媒の存在下、-15°Cから使用溶媒の沸点までの間の適

宜な温度、好ましくは0~50°Cで、好ましくは2時間から50時間、より好ましくは5~40時間攪拌することにより化合物XⅠが得られる。この時、反応溶媒は、化合物XⅡIに対し、容積(mL)/重量(g)比で好ましくは5~20倍、より好ましくは7~15倍使用し、ニッケル触媒は、化合物XⅡIに対して好ましくは0.01~0.1当量、より好ましくは0.02~0.06当量使用すれば良い。

【0129】R³およびR¹が水素以外の官能基である化合物XⅡIは、式XⅣV:

【0130】

【化55】



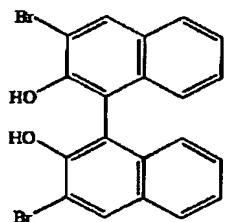
XIV

【0131】(Tfはトリフルオロメタンスルfonyル基である。)で示される光学活性な3,3'-ジブロム-2,2'-ビストリフルオロメタンスルfonyルオキシ-1,1'-ビナフチル誘導体に、適切な溶媒中、パラジウム金属で触媒されるカルボニル化反応、Heck反応、Stille反応、菌頭反応、鈴木反応等を適用することによって製造することができる。

【0132】特に、式XVII:

【0133】

【化56】



XVIII

【0134】(式中、Ar³およびAr¹は、C₂~C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基; C₁~C₄のアルキル基、C₁~C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いアリール基; およびC₁~C₄のアルキル基、C₁~C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いヘテロアリール基からなる群から選択される基であり、Ar³およびAr¹は互いに同じまたは異なっていても良い。)で表される化合物は、適切な溶媒中、塩基とパラジウム触媒の存在下、式XVの化合物:

Ar³B(OH), XV

と、式XVIの化合物:

Ar¹B(OH), XVI

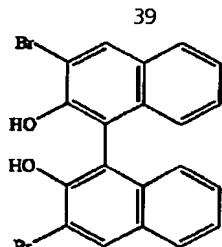
(式XVおよびXVI中、Ar³およびAr¹は、C₂~C₆の分岐もしくは環を形成しても良いアルケニル基; C₁~C₄のアルキル基、C₁~C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いアリール基; およびC₁~C₄のアルキル基、C₁~C₃のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いヘテロアリール基からなる群から選択される基であり、Ar³およびAr¹は互いに同じまたは異なっていても良い。)とを、化合物XIVに対し、順次もしくは同時に作用させることによって製造することができる。

【0135】本発明に従えば、化合物XIVと、化合物XIVに対してそれぞれ好ましくは1.2~3当量、より好ましくは1.2~2.0当量、最も好ましくは1.25~1.75当量の化合物XVと化合物XVIとを、エーテル、イソプロピルエーテル、ブチルエーテル、THF、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒もしくはDMF中、化合物XIVに対して好ましくは0.01~0.1当量、より好ましくは0.02~0.08当量、最も好ましくは0.03~0.06当量のパラジウム触媒ならびに炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、りん酸カリウム(水和物)等の塩基の存在下、室温から使用溶媒の沸点までの間の適宜な温度、好ましくは室温~100°Cで、好ましくは1時間から20時間、より好ましくは3~15時間、最も好ましくは6~12時間攪拌することにより化合物XVIが得られる。この時、反応溶媒は、化合物XIVに対し、容積(mL)/重量(g)比で好ましくは5~20倍、より好ましくは6~12倍使用し、塩基は、化合物XIVに対して好ましくは2~5当量、より好ましくは2.5~3.5当量使用すれば良い。パラジウム触媒としては、Pd(PPh₃)₄等の0価のパラジウム錯体の他、反応系内でPd(OAc)₂とPPh₃とから調製したものも使用することができる。後者の場合、Pd(OAc)₂とPPh₃との比率は1:4~1:5である。

【0136】化合物XIVは、式XVII:

【0137】

【化57】



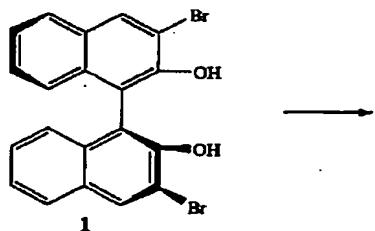
XVIII

〔0138〕で示される光学活性な2, 2'-ジブロム-1, 1'-ビ-2-ナフトールに、トルエン、塩化メチレン、THF、DMFなどの不活性な溶媒中、化合物XVIIIに対して好ましくは2~4当量、より好ましくは2.5~3.3当量の塩基の存在下、化合物XVIIに対して好ましくは2~2.5当量、より好ましくは2.2~2.5当量のトリフルオロメタンスルфон酸無水物、トリフルオロメタンスルフニルクロリド等のトリフルリル化剤を、-78°C~0°Cにて作用させることによって製造することができる。この時、反応溶媒は、化合物XVに対し、容積(mL)/重量(g)比で好ましくは5~20倍、より好ましくは6~15倍使用する。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジメチルイソプロピルアミン、N-メチルモルフォリンなどの3級アミンを使用することができる。

〔0139〕上記の方法で製造した式 I ~ III で表されるスピロ構造をとり得る軸不斉を有する光学活性な 4 級アンモニウム塩は、化合物 IX の立体選択的アルキル化のための相間移動触媒として有用である。

〔0140〕式Iの化合物は、軸不斉に関して純粹な形態で、相間移動触媒として使用される。「軸不斉に関して純粹」とは、軸不斉に基づいて考えられる各種立体異性体のうち、1つの特定の異性体の存在率が他の異性体より多いことをいう。好ましくは、当該1つの特定の異性体の存在率は、90%以上、より好ましくは95%以上、さらにより好ましくは98%以上である。

〔0141〕本発明に従えば、炭化水素系溶媒とアルカリ水溶液とからなる二相系混合物中、化合物XIXと、化合物XIXに対して好ましくは1~1.5当量、より*



〔0148〕アルゴン雰囲気下、(S)-1, 1'-ビ
-3-ブロム-2-ナフトール(1)(6.19g, 1
4mmol)のジクロルメタン溶液(40mL)へトリ
エチルアミン(6.54mL, 42mmol)を室温で
加えた後、-78°Cまで冷却した。次いで、トリフルオ

10 純度で得られる。

【0142】具体的には、例えば、式XXIの化合物の(S)体を合成する場合には、式Iの化合物として(S)の軸不斉を有するものを用いる。また、(R)体を合成する場合には、式Iの化合物として(R)の軸不斉を有するものを用いる。

【0143】本明細書において、高光学純度とは、好ましくは90%ee以上、より好ましくは95%ee以上の光学純度をいう。

20 [0144] この時、炭化水素系溶媒は、水と混和しないものであれば、どのような種類のものでも良く、例えば、ヘキサン、トルエンなどを化合物IXにに対し容積(mL) / 重量(g) 比で好ましくは5~30倍、より好ましくは8~25倍使用し得る。アルカリ水溶液としては、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化セシウム、水酸化ルビジウム等のアルカリ金属水酸化物の10~60%水溶液を使用し得、その容量は化合物IXにに対し容積(mL) / 重量(g) 比で好ましくは4~20倍、より好ましくは8~15倍であり得る。

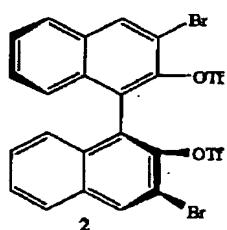
30 [0 1 4 5]

【実施例】以下に、本発明の実施例を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

【0146】(実施例1) (S)-1, 1'-ビ-3-ブロム-2-トリフルオロメタンスルフォニルオキシナフチル(2)の調製

[9147]

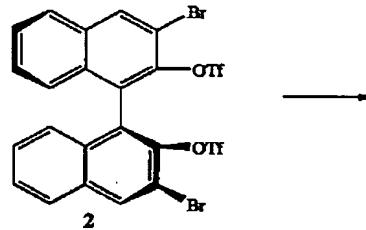
〔化58〕



ロメタンスルфон酸無水物 (5. 16 mL, 31 mmol) を滴下して、同冷却条件下に2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液にあけ、ジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン抽出液を乾燥 (Na₂O₂) 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラ

41

ラフィーに付し、ジクロルメタン：ヘキサン（1：5）で溶出して、（S）-1, 1'-ビ-3-ブロム-2-トリフルオロメタンスルフォニルオキシナフチル（2）（9. 90 g、14 mmol）を定量的収率で得た。
【0149】300MHz ^1H -NMR (CDCl₃) : δ 8. 44 (2H, s, Ar-H), 7. 92 (2H, d, J = 8. 1 Hz, Ar-H), 7. 61 (2H, ddd, J = 1. 2, 6. 9, 8. 1 Hz, A*)



【0152】（S）-1, 1'-ビ(3-ブロム-2-トリフルオロメタンスルフォニルオキシ)ナフチル（2）（3. 54 g、5. 0 mmol）、 β -ナフチルボロン酸（2. 94 g、15 mmol）、酢酸パラジウム[Pd (OAc)₂; 57. 9 mg、5 mol%]、トリフェニルfosfin（0. 294 g、22 mol%）、りん酸カリウム・水和物（4. 29 g、15 mmol）およびTHF（25 mL）の混合物を、加熱下、65°Cで10時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和NH₄C₁水溶液にあけた。パラジウム触媒を濾別し、濾液をエーテルで抽出した。エーテル抽出液を、乾燥（Na₂SO₄）後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、エーテル：ジクロルメタン：ヘキサン（1：2：60）で溶出して、（S）-1, 1'-ビ-3-(β -ナフチル)-2-トリフルオロメタンスル

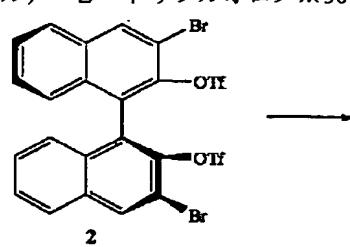
※タンスルフォニルオキシナフチル（3）（2. 85 g、4. 0 mmol）を収率80%で得た。

【0153】300MHz ^1H -NMR (CDCl₃) : δ 8. 23 (2H, s, Ar-H), 8. 15 (2H, s, Ar-H), 7. 94-8. 05 (8H, m, Ar-H), 7. 77 (2H, dd, J = 1. 8, 8. 4 Hz, Ar-H), 7. 56-7. 64 (6H, m, Ar-H), 7. 38-7. 46 (4H, m, Ar-H) ppm.

【0154】（実施例3）（S）-1, 1'-ビ-3-フェニル-2-トリフルオロメタンスルフォニルオキシナフチル（4）の調製

【0155】

【化60】



【0156】（S）-1, 1'-ビ-3-ブロム-2-トリフルオロメタンスルフォニルオキシナフチル（2）（3. 54 g、5. 0 mmol）、フェニルボロン酸（1. 83 g、15 mmol）、酢酸パラジウム[Pd (OAc)₂; 57. 9 mg、5 mol%]、トリフェニルfosfin（0. 294 g、22 mol%）、りん酸カリウム・水和物（4. 29 g、15 mmol）およびTHF（25 mL）の混合物を、加熱下、65°Cで10時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和NH₄C₁水溶液にあけた。パラジウム触媒を濾別し、濾液をエーテルで抽出した。エーテル抽出液を、乾燥（Na₂SO₄）後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、エーテル：ジクロルメタン：ヘキサン（1：2：60）で溶出して、（S）-1, 1'-ビ-3-(フェニル)-2-トリフルオロメタンスル

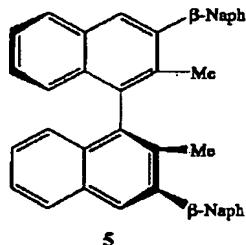
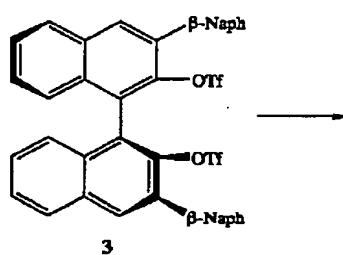
※タンスルフォニルオキシナフチル（4）（2. 99 g、4. 25 mmol）を収率85%で得た。

【0157】300MHz ^1H -NMR (CDCl₃) : δ 8. 12 (2H, s, Ar-H), 7. 99 (2H, d, J = 8. 1 Hz, Ar-H), 7. 34-7. 66 (16H, m, Ar-H) ppm.

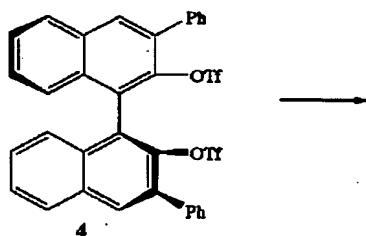
【0158】（実施例4）（S）-1, 1'-ビ-2-メチル-3-(β -ナフチル)ナフチル（5）の調製

【0159】

【化61】



【0160】アルゴン雰囲気下、(S)-1, 1'-ビ-3-(β -ナフチル)-2-トリフルオロメタンスルフォニルオキシナフチル(3)(1.73g、2.4mmol)、ビス(トリフェニルfosfin)塩化ニッケル[NiCl₂(PPh₃)₂; 78.5mg、5mol%]およびエーテル(4mL)の混合物に、MeMgIのエーテル溶液(1.0M; 14mL、14mmol)を0°Cで滴下した。反応混合物を、加熱還流下、30時間攪拌した後、飽和NH₄C₁水溶液にあけた。混合物をエーテルで抽出した。エーテル抽出液を濾過してニッケル触媒を除いた後、飽和食塩水で洗い、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、エーテル:ヘキサン(1:100)で溶出して、(S)-1, 1'-ビ-2-メチル-3-(β -ナフチル)ナフチル(5)(0.793g、



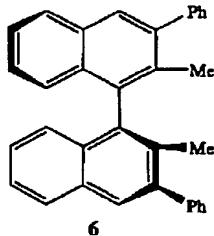
【0164】アルゴン雰囲気下、(S)-1,1'-ビ-3-フェニル-2-トリフルオロメタンスルフォニルオキシナフチル(4)(1.72g, 2.5mmol)1)、ビス(トリフェニルfosfin)塩化ニッケル[NiCl₂(PPh₃)₂; 80.1mg, 5mol%]およびエーテル(5mL)の混合物に、MeMgIのエーテル溶液(1.0M; 15mL, 15mmol)を0°Cで滴下した。反応混合物を、加熱還流下、30時間攪拌した後、飽和NH₄C₁水溶液にあけた。混合物をエーテルで抽出した。エーテル抽出液を濾過してニッケル触媒を除いた後、飽和食塩水で洗い、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、エーテル:ヘキサン(1:100)で溶出して、(S)-1,1'-ビ-2-メチル-3-

* 1. 5 mm o 1) を収率62%で得た。

10 [0 1 6 1] 300 MHz ^1H -NMR (CDCl₃, δ) : 7.91-7.98 (10 H, m, Ar-H), 7.63 (2 H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz, Ar-H), 7.52-7.55 (4 H, m, Ar-H), 7.46 (2 H, ddd, J = 1.2, 6.9, 8.1 Hz, Ar-H), 7.30 (2 H, dd, J = 1.2, 6.9, 8.1 Hz, Ar-H), 7.20 (2 H, d, J = 8.7 Hz, Ar-H), 2.03 (6 H, s, CH₃) ppm.

【0162】(実施例5) (S)-1, 1'-ビ-2-
20 メチル-3-フェニルナフチル(6)の調製

[0163]



フェニルナフチル(6)(0.925g, 2.1mmol)を収率87%で得た。

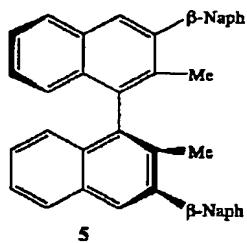
[0165] 300MHz ^1H -NMR (CDCl₃) : δ 7.85-7.91 (4H, m, Ar-H), 7.36-7.51 (12H, m, Ar-H), 7.25 (2H, ddd, J=1.2.8.4.9.9 Hz, Ar-H), 7.12 (2H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 1.95 (6H, s, CH₃) pp m.

40 [0166] (実施例6) (S)-1, 1'-ビ-2-
(プロムメチル)-3-(β -ナフチル)ナフチル
(7)の調製

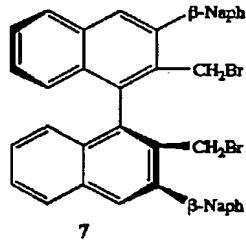
(01671)

[化63]

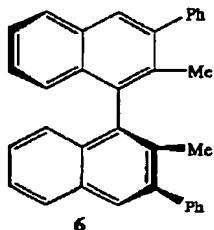
45



46



【0168】(S)-1, 1'-ビ-2-メチル-3-
(β-ナフチル)ナフチル(5)(0.793g, 1.
5mmol)、N-ブロムコハク酸イミド(0.654
g, 3.6mmol)、過酸化ベンゾイル(96.9m
g, 0.3mmol)およびシクロヘキサン(6mL)
の混合物を、加熱還流下、3時間攪拌した。この間、1
時間ごとに過酸化ベンゾイル(96.9mg, 0.3m
mol)を2回追加した。反応混合物を飽和亜硫酸ナト
リウム水溶液にあけ、混合物をエーテルで抽出した。エ
ーテル抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥(Na₂SO₄)
後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ
ーに付し、エーテル:ヘキサン(1:100)で溶出し
て、(S)-1, 1'-ビ-2-(ブロムメチル)-3-
-フェニルナフチル(7)(0.982g, 1.4mmol*)



【0172】(S)-1, 1'-ビ-2-メチル-3-
フェニルナフチル(6)(0.405g, 0.93mm
ol)、N-ブロムコハク酸イミド(0.40g, 2.
2mmol)、過酸化ベンゾイル(65.0mg, 0.
2mmol)およびシクロヘキサン(3mL)の混合物
を、加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物を飽和亜
硫酸ナトリウム水溶液にあけ、混合物をエーテルで抽出
した。エーテル抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥(Na
₂SO₄)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマト
グラフィーに付し、エーテル:ヘキサン(1:100)
で溶出して、(S)-1, 1'-ビ-2-(ブロムメチ
ル)-3-フェニルナフチル(8)(0.55g, 0.
93mmol)を定量的に得た。

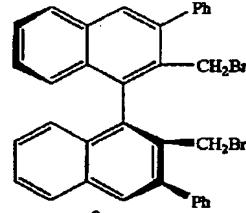
* 01) を収率95%で得た。

【0169】300MHz ¹H-NMR(CDC
10 1₃) : δ 8.12(2H, d, J=1.5Hz, Ar
-H), 7.93-8.01(10H, m, Ar-H), 7.77
(2H, dd, J=1.8, 8.4Hz, Ar-H), 7.52-7.57
(6H, m, Ar-H), 7.34(2H, ddd, J=1.5, 6.
9, 8.1Hz, Ar-H), 7.24(2H, d, J=9.0Hz,
Ar-H), 4.36(4H, s, CH₂Br) ppm.

【0170】(実施例7) (S)-1, 1'-ビ-2-(
ブロムメチル)-3-フェニルナフチル(8)の調製

【0171】

【化64】



【0173】300MHz ¹H-NMR(CDC
30 1₃) : δ 7.92(4H, t, J=8.1Hz, Ar
-H), 7.61-7.65(4H, m, Ar-H), 7.45-7.55
(8H, m, Ar-H), 7.30(2H, ddd, J=1.5, 6.9, 8.4Hz,
Ar-H), 7.18(2H, d, J=7.2Hz, Ar-H), 4.29
(4H, s, CH₂Br) ppm.

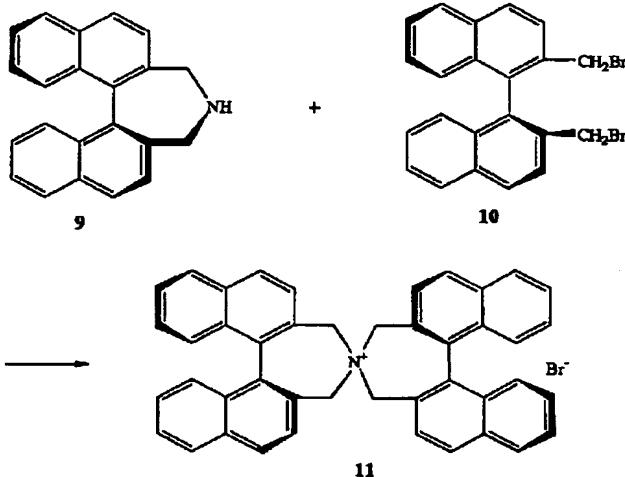
【0174】(実施例8) スピロビ[(S)-1, 1'-
-ビナフチル-2, 2'-ジメチルアンモニウム]ブロ
ミド(11)の調製

【0175】

【化65】

47

48

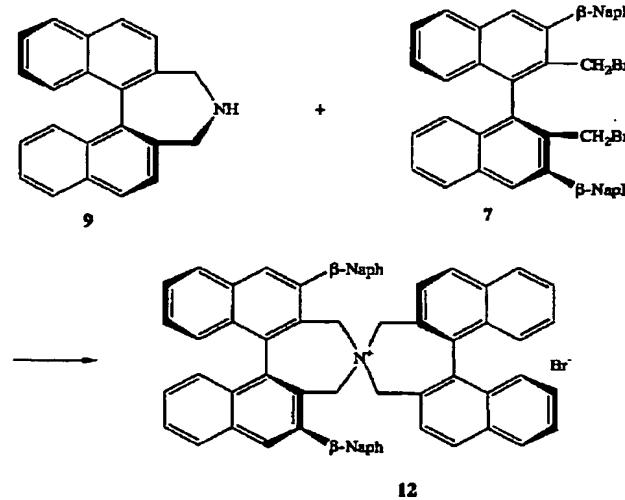


【0176】(S)-3,5-ジヒドロ-4H-[2,1-c:1',2'-e]アゼピン(9)(0.295g, 1.0mmol)のメタノール溶液(3mL)へ、炭酸カリウム(0.417g, 3.0mmol)を加え、室温で30分間攪拌した後、(S)-1,1'-ビ-2-(ブロムメチル)ナフチル(10)(0.44g, 1.0mmol)を加えた。反応混合物を、加熱還流下に8時間攪拌した後、水にあけた。混合物をジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン抽出液を、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、メタノール:ジクロルメタン(1:30)で溶出して、化合物(11)(0.465g, 1.71mmol)を収率71%で得た。

【0177】300MHz ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 8.38(4H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 8.17(4H, d, J=6.6Hz, Ar-*H), 8.11(4H, d, J=6.6Hz, Ar-H), 7.64(4H, ddd, J=1.4, 6.6, 8.1Hz, Ar-H), 7.26-7.44(8H, m, Ar-H), 4.52(4H, d, J=13.2Hz, ArCH₂), 3.92(4H, d, J=13.2Hz, ArCH₂) ppm; IR(KBr): ν 3647, 3400, 3053, 2361, 1624, 1595, 1508, 1458, 1346, 1030, 862, 822, 756 cm⁻¹; MS: 574(M⁺) (100%)。

【0178】(実施例9) [(S)-3,3'-ジフェニル-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジメチルアミノニウム]スピロ[(S)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジメチルアミン]プロミド(12)の調製

【0179】
【化66】

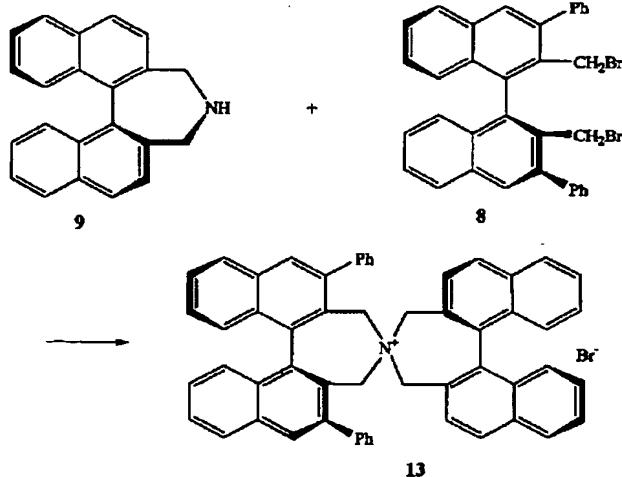


【0180】(S)-3,5-ジヒドロ-4H-[2,1-c:1',2'-e]アゼピン(9)(0.148g, 0.5mmol)のメタノール溶液(3mL)へ、炭酸カリウム(0.208g, 1.5mmol)を加

え、室温で30分間攪拌した後、(S)-1,1'-ビ-2-(ブロムメチル)-3-(β-ナフチル)ナフチル(7)(0.346g, 0.5mmol)を加えた。反応混合物を、加熱還流下に8時間攪拌した後、水にあ

けた。混合物をジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン抽出液を、乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、メタノール:ジクロルメタン (1:30) で溶出して、化合物 (12) (0.162 g, 0.17 mmol) を収率36%で得た。

【0181】 $300\text{MHz}^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.49 (2H, s, Ar-H), 8.16 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, Ar-H), 8.14 (2H, br, Ar-H), 7.79 (2H, br, β -Np), 7.67 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$, Ar-H), 7.31-7.39 (4H, m, Ar-H), 7.20 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$, Ar-H), 7.08 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$, Ar-H), 6.94 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$, Ar-H), *



【0184】 (S)-3,5-ジヒドロ-4H-[2,1-c:1',2'-e]アゼビン (9) (89 mg, 0.3 mmol) のメタノール溶液 (3 mL) へ、炭酸カリウム (83.0 mg, 0.6 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した後、(S)-1,1'-ビ-2-(プロムメチル)-3-フェニルナフチル (8) (0.178 g, 0.3 mmol) を加えた。反応混合物を、加熱還流下に8時間攪拌した後、水にあけた。混合物をジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン抽出液を、乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、メタノール:ジクロルメタン (1:30) で溶出して、化合物 (13) (0.196 g, 0.24 mmol) を収率81%で得た。

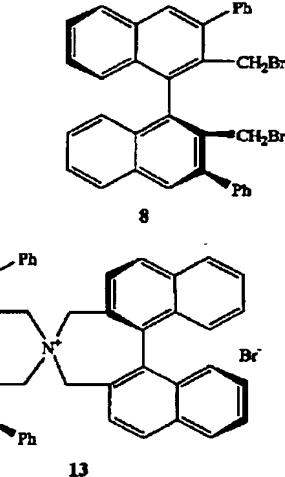
【0185】 $300\text{MHz}^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.34 (2H, s), 8.11 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$, Ar-H), 7.84 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$, Ar-H), 7.74 (2H, br, Ph), 7.63 (2H, ddd, $J=1.1$,

* 7.0-8.6 (12H, br, β -Np), 5.05 (2H, br, ArCH₂), 4.50 (2H, d, $J=13.8\text{Hz}$, ArCH₂), 4.22 (2H, d, $J=12.9\text{Hz}$, ArCH₂), 3.66 (2H, d, $J=12.9\text{Hz}$, ArCH₂) ppm; IR (KBr) : ν 3852, 3649, 3367, 3051, 1653, 1558, 1506, 1456, 1361, 853, 833, 749 cm⁻¹.

【0182】 (実施例10) [(S)-3,3'-(β -ナフチル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジメチルアンモニウム]スピロ [(S)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジメチルアミン]プロミド (13) の調製

【0183】

【化67】

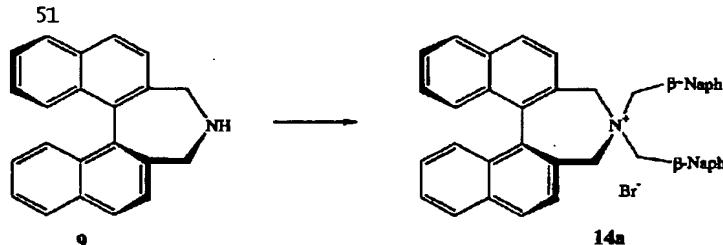


7.2, 8.0 Hz, Ar-H), 7.49 (2H, d, dd, $J=1.1, 7.2, 8.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.31-7.36 (4H, m, Ar-H), 7.09-7.22 (6H, m, Ar-H), 7.2-8.2 (8H, br, Ph), 6.32 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, Ar-H), 5.01 (2H, d, $J=13.7\text{Hz}$, ArCH₂), 4.40 (2H, d, $J=13.2\text{Hz}$, ArCH₂), 4.24 (2H, d, $J=13.7\text{Hz}$, ArCH₂), 3.71 (2H, d, $J=13.2\text{Hz}$, ArCH₂) ppm; IR (KBr) : ν 3649, 3367, 3053, 1653, 1558, 1491, 1456, 847, 812, 752, 708 cm⁻¹.

【0186】 (実施例11) 臭化 (S)-N,N-ジ(β -ナフチル)-3,5-ジヒドロ-4H-[2,1-c:1',2'-e]アゼビニウム (14a) の調製

【0187】

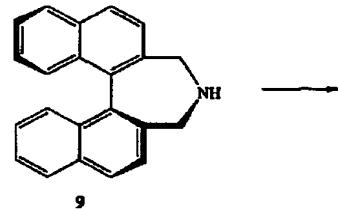
【化68】



【0188】(S)-3, 5-ジヒドロ-4H-[2, 1-c:1', 2'-e]アゼビン(0.148g、0.5mmol)のメタノール溶液(3mL)に炭酸カリウム(0.139g、1.0mmol)を加え、室温で30分攪拌した後、2-(ブロモメチル)ナフタレン(0.276g、1.2mmol)を加えた。反応混合物を、加熱還流下に3時間攪拌した後、水にあけ、混合物をジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を乾燥(Na₂SO₄)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、メタノール:ジクロロメタン(1:30)で溶出して、化合物(14a)(0.220g、0.34mmol)を収率68%で得た。

【0189】300MHz ¹H-NMR(CDC)

*



【0192】実施例11に記載の方法に従って、(S)-3, 5-ジヒドロ-4H-[2, 1-c:1', 2'-e]アゼビンと1-(ブロモメチル)ナフタレンとから化合物(14b)を収率24%で得た。

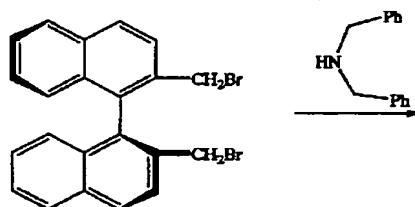
【0193】300MHz ¹H-NMR(CDC)

1₃) : δ 7.96(4H, dd, J = 8.1, 1.8Hz, Ar-H), 7.89(4H, d, J = 8.4Hz, Ar-H), 7.74-7.62(6H, m, Ar-H), 7.56-7.46(4H, m, Ar-H), 7.39-7.18(6H, m, Ar-H), 6.89(2H, d, J = 8.1Hz, Ar-H),

※ 6.39(2H, d, J = 13.8Hz, ArC₆H₅), 5.51(2H, d, J = 13.8Hz, ArCH₂), 5.30(2H, d, J = 13.2Hz, ArCH₂), 4.50(2H, d, J = 13.2Hz, ArCH₂) ppm.

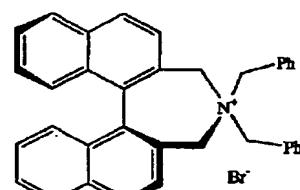
【0194】(実施例13)臭化(S)-N,N-ジベンジル-3, 5-ジヒドロ-4H-[2, 1-c:1', 2'-e]アゼビニウム(15)の調製

【0195】
【化70】



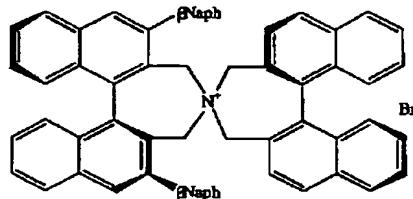
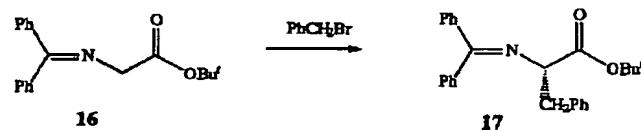
【0196】ジベンジルアミン(39mL、0.2mmol)のメタノール溶液(3mL)に炭酸カリウム(55mg、0.4mmol)を加え、室温で30分攪拌した後、(S)-1, 1'-ビ-2-(ブロモメチル)ナフチル(8.8mg、0.2mmol)を加えた。反応混

合物を、加熱還流下に4時間攪拌した後、水にあけた。混合物をジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を乾燥(Na₂SO₄)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、メタノール:ジクロロメタン(1:30)で溶出して、化合物(15)



53

(55 mg, 0.1 mmol) を収率50%で得た。
 [0197] 300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.95 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.87 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar-H), 7.54-7.65 (8H, m, Ar-H), 7.27-7.43 (10H, m, Ar-H), 5.76 (2H, d, J = 13.2 Hz, ArCH₂), 5.20 (2H, d, J = 12.9 Hz, ArCH₂),



· 12

【0200】グリシンtert-ブチルエステルベンゾフェノンシップ塩基(16)(148mg, 0.5mmol)、不斉相間移動触媒(12)(45mg, 0.05mmol)、トルエン(3.25mL)および50%水酸化カリウム水溶液(1.05mL)の混合物に、臭化ベンジル(72.1μL, 0.6mmol)を0℃で滴下した。0℃で30分間攪拌した後、反応混合物を水にあけた。混合物をエーテルで抽出し、エーテル抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧濃縮した。油状残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、エーテル:ヘキサン(1:10)で溶出して、(S)-フェニルアラニンtert-ブチルエステルベンゾフェノンシップ塩基(17)(183mg, 0.43mmol)が得られた。

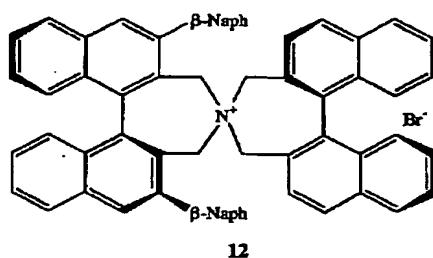
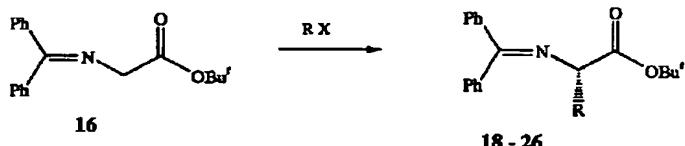
3

※ 75 mm \times 1) を収率 95 % で得た。このようにして得られた生成物の光学純度は、HPLC 分析の結果 96 % ee であった; DAIICEL CHIRAL OD; ヘキサン: 2-ブロバノール (100: 1)、0.5 mL / 分; (R) - 体: 14.8 分、(S) - 体: 28.2 分。

【0201】(実施例15～23)実施例14に記載の条件に準じて行なった、不斉相間移動触媒(12)を用いたグリシンtert-ブチルエステルベンゾフェノンシップ塩基(16)の立体選択的アルキル化の他の実施例を以下の表1にまとめた。

02021

化721



[0203]

【表1】

実施例	RX	反応条件 °C : hr	収率 (%)	生成物	光学純度 (% ee)
15	CH ₃ I	0 : 8	64	18	90
16	CH ₃ CH ₂ I	0 : 10	41	19	95
17		0 : 1	84	20	94
18		0 : 1	82	21	93
19		0 : 1	90	22	95
20		0 : 1	80	23	96
21		0 : 0.5	58	24	91
22		0 : 1	81	25	96
23		0 : 1	76	26	90

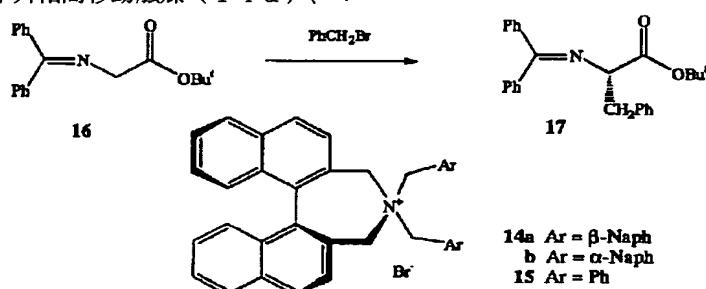
【0204】表1から、本発明の軸不斉を有する光学活性な4級アンモニウム塩を不斉相間移動触媒として用いると、グリシンtert-ブチルエステルベンゾフェノンシップ塩基を高光学純度で立体選択的にアルキル化することができる事が分かる。

【0205】(実施例24～26)実施例14に記載の条件に準じて行なった、不斉相間移動触媒(14a)、*

* (14b)、または(15)を用いた、臭化ベンジルによるグリシンtert-ブチルエステルベンゾフェノンシップ塩基(16)の立体選択的アルキル化の実施例を以下の表2にまとめた。

【0206】

【化73】



【0207】

※※【表2】

実施例	相間移動触媒	反応条件 °C : hr	収率 (%)	生成物	光学純度 (% ee)
24	14a	0 : 6	44	17	17
25	14b	0 : 8	46	17	28
26	15	0 : 6	34	17	21

【0208】(実施例27) (S)-1, 1'-ビ-3-ヒドロキシ-2-メトキシメトキシナフチル(28)の調製

【0209】
【化74】



【0210】アルゴン雰囲気下、化合物27(7.50 g, 20 mmol; 香月らの方法(Chem. Lett. 1995, 1113)に従って調製)のエーテル溶液(120 ml)へ、n-ブチルリチウムのヘキサン溶

液 (1. 60 M, 30. 0 ml, 48 mmol) を室温で滴下し、4時間攪拌した。次いで、反応混合物を-7 8°Cまで冷却し、THF (150 ml) を加えた後、トリメトキシボラン (6. 73 ml, 60 mmol) を滴下し、室温に昇温して10時間攪拌した。反応混合物をエバボレーターで減圧濃縮した後、ベンゼン (100 ml) を加え、0°Cに冷却し、次いで過酸化水素水 (30 %, 10 ml) を滴下した。反応混合物を加熱環流下、2時間攪拌した後、飽和Na₂SO₄水溶液にあけ、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン (1:2) で溶出し、化合物28 (6. 05 g, 1. 5 mmol) を収率75%で得た。

【0211】300MHz ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7. 78 (2H, d, J=8. 4 Hz, Ar-H), 7. 51 (2H, s, Ar-H), 7. 45 (2H, s, ArOH), 7. 34 (2H, ddd, J=1. 2, 6. 9, 7. 8 Hz, Ar-H), 7. 12 (2H, ddd, J=1. 2, 6. 9, 7. 8 Hz, Ar-H), 7. 04 (2H, d, J=8. 4 Hz, Ar-H), 4. 72 (2H, d, J=6. 3 Hz, ArOCH₂), 4. 64 (2H, d, J=6. 3 Hz, ArOCH₂), 3. 40 (6H, s, OCH₃) ppm。

【0212】(実施例28) (S)-1, 1'-ビ-3-メトキシ-2-メトキシメトキシナフチル (29) の調製

【0213】

【化75】



【0214】化合物28 (6. 05 g, 1. 5 mmol)、炭酸カリウム (6. 25 g, 45 mmol)、ヨウ化メチル (4. 86 ml, 75 mmol)、およびアセトン (200 ml) の混合物を、加熱環流下、6時間攪拌した。次いで反応混合物を水にあけ、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン (1:3) で溶出して、化合物29 (5. 60 g, 1. 3 mmol) を収率86%で得た。

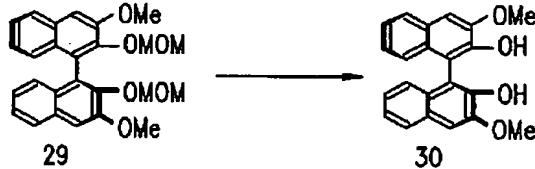
【0215】300MHz ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7. 76 (2H, d, J=8. 1 Hz, Ar-H), 7. 36 (2H, ddd, J=1. 2, 6. 0, 8. 1 Hz, Ar-H), 7. 30 (2H, s, Ar-H), 7. 10-7. 18 (4H, m, Ar-H), 7. 00-6. 98 (2H, m, Ar-H), 4. 70 (2H, d, J=8. 1 Hz, ArOCH₂), 4. 60 (2H, d, J=8. 1 Hz, ArOCH₂), 3. 40 (6H, s, OCH₃) ppm。

H), 4. 97 (2H, d, J=5. 7 Hz, ArOCH₂), 4. 83 (2H, d, J=5. 7 Hz, ArOCH₂), 4. 03 (6H, s, ArOCH₃), 2. 57 (6H, s, OCH₃) ppm。

【0216】(実施例29) (S)-1, 1'-ビ-2-ヒドロキシ-3-メトキシナフチル (30) の調製

【0217】

【化76】



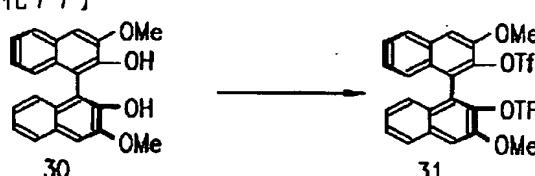
【0218】化合物29 (5. 60 g, 1. 3 mmol)、1, 4-ジオキサン (40 ml)、および濃塩酸 (1 ml) の混合物を加熱下、50°Cで4時間攪拌した。次いで、反応混合物を水にあけ、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を水、および飽和食塩水で洗い、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン (1:1) で溶出して、化合物30 (4. 50 g, 1. 3 mmol) を定量的収率で得た。

【0219】300MHz ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7. 78 (2H, d, J=8. 1 Hz, Ar-H), 7. 32 (2H, ddd, J=2. 4, 5. 7, 8. 4 Hz, Ar-H), 7. 30 (2H, s, Ar-H), 7. 12-7. 19 (4H, m, Ar-H), 5. 89 (2H, s, ArOH), 4. 10 (6H, s, ArOCH₃) ppm。

【0220】(実施例30) S-1, 1'-ビ-3-メトキシ-2-トリフルオロメタンスルfonyルオキシナフチル (31) の調製

【0221】

【化77】

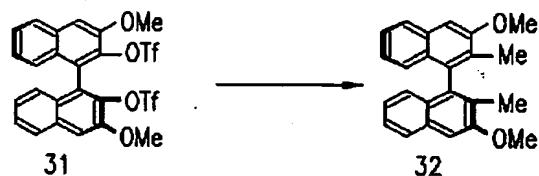


【0222】アルゴン雰囲気下、化合物30 (4. 50 g, 1. 3 mmol) のジクロルメタン溶液 (50 ml) へトリエチルアミン (5. 52 ml, 39 mmol) を室温で加えた後、-78°Cまで冷却した。次いで、トリフルオロメタンスルfony酸無水物 (5. 17 ml, 31 mmol) を滴下した後、反応混合物を室温まで昇温し、2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄C₁水溶液にあけ、ジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン抽出液を乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧濃縮した。残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロルメタン:ヘキサン(1:3)で溶出して、化合物31(7.72 g, 13 mmol)を定量的収率で得た。
 【0223】300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.52 (2H, ddd, J = 1.2, 6.9, 8.4 Hz, Ar-H), 7.49 (2H, s, Ar-H), 7.24 (2H, ddd, J = 1.2, 6.9, 7.8 Hz, Ar-H), 7.14 (2H, d, J = 7.8 Hz, Ar-H), 4.12 (6H, s, ArOCH₃) ppm。

【0224】(実施例31) (S)-1,1'-ビ-3-メトキシ-2-メチルナフチル(32)の調製

【0225】
 【化78】



【0226】アルゴン雰囲気下、化合物31(7.72 g, 13 mmol)、[1,3-ビス(ジフェニルfosフィノ)プロパン]塩化ニッケル[NiCl₂(dppe), 342 mg, 5 mol%]、およびエーテル(20 mL)の混合物に、MeMgIのエーテル溶液(1.0 M, 75 mL, 75 mmol)を0°Cで滴下した。反応混合物を室温で30時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液にあけた。ニッケル触媒を濾別し、濾液をエーテルで抽出した。エーテル抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテル:ヘキサン(1:10)で溶出し、化合物32(3.40 g, 9.9 mmol)を76%の収率で得た。

【0227】300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.80 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.36 (2H, ddd, J = 1.2, 6.9, 8.1 Hz, Ar-H), 7.26 (2H, s, Ar-H), 7.06 (2H, ddd, J = 1.2, 6.9, 8.1 Hz, Ar-H), 6.96 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 4.03 (6H, s, ArOCH₃), 1.92 (6H, s, ArCH₃) ppm。

【0228】(実施例32) (S)-1,1'-ビ-3-ヒドロキシ-2-メチルナフチル(33)の調製

【0229】
 【化79】

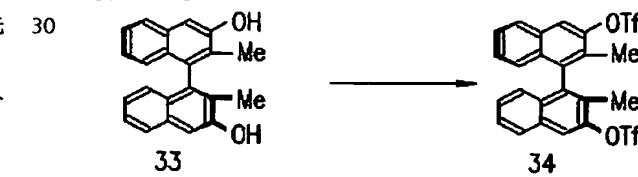


【0230】アルゴン雰囲気下、化合物32(3.40 g, 9.9 mmol)のジクロルメタン溶液(40 mL)へ、三臭化ホウ素(2.27 mL, 24 mmol)を0°Cで滴下した。反応混合物を室温まで昇温して2時間攪拌した後、再び0°Cに冷却して、水を滴下した。ジクロルメタンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン(1:1)で溶出し、化合物7(3.13 g, 9.9 mmol)を定量的収率で得た。

【0231】300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.36 (2H, ddd, J = 1.5, 6.9, 8.1 Hz, Ar-H), 7.27 (2H, s, Ar-H), 7.07 (2H, ddd, J = 1.5, 6.9, 8.4 Hz, Ar-H), 6.96 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 5.14 (6H, s, ArOH), 1.97 (6H, s, ArCH₃) ppm。

【0232】(実施例33) S-1,1'-ビ-2-メチル-3-トリフルオロメタンスルfonyルオキシナフチル(34)の調製

【0233】
 【化80】



【0234】アルゴン雰囲気下、化合物33(3.13 g, 9.9 mmol)のジクロルメタン溶液(30 mL)へトリエチルアミン(4.20 mL, 30 mmol)を室温で加えた後、-78°Cまで冷却した。次いで、トリフルオロメタンスルfony酸無水物(4.04 mL, 24 mmol)を滴下した後、反応混合物を室温まで昇温し、2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液にあけ、ジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン抽出液を乾燥(Na₂SO₄)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロルメタン:ヘキサン(1:5)で溶出して、化合物34(5.44 g, 9.4 mmol)を95%の収率で得た。

【0235】300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.80 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.36 (2H, ddd, J = 1.5, 6.9, 8.1 Hz, Ar-H), 7.27 (2H, s, Ar-H), 7.07 (2H, ddd, J = 1.5, 6.9, 8.4 Hz, Ar-H), 6.96 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 5.14 (6H, s, ArOH), 1.97 (6H, s, ArCH₃) ppm。

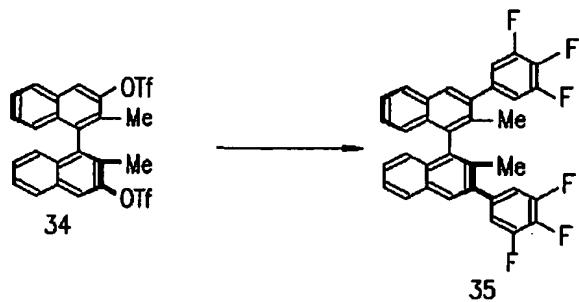
61

-H), 7. 94 (2H, s, Ar-H), 7. 54 (2H, ddd, J = 1. 2, 6. 9, 8. 4 Hz, Ar-H), 7. 34 (2H, ddd, J = 1. 2, 6. 9, 8. 4 Hz, Ar-H), 6. 99 (2H, d, J = 8. 4 Hz, Ar-H), 2. 04 (6H, s, ArCH₃) ppm.

【0236】(実施例34) (S)-1, 1'-2-メチル-3-(3", 4", 5"-トリフルオロフェニル)ナフチル(35)の調製

【0237】

【化81】



【0238】アルゴン雰囲気下、化合物34 (289 mg, 0. 50 mmol)、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸 (211 mg, 1. 2 mmol)、テトラキス(トリフェニルfosfin)パラジウム (2. 9 mg, 5 mol%)、リン酸カリウム・水和物 (429 mg, 1. 5 mmol)、およびジオキサン (5 ml) の混合物を、加熱下、80°Cで10時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和食塩水にあけた。パラジウム触媒を濾別し、濾液をエーテルで抽出した。エーテル抽出液を乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテル:ヘキサン (1:20) で溶出して、化合物9 (253 mg, 0. 47 mmol) を収率94%で得た。

【0239】300MHz ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7. 91 (2H, d, J = 8. 1 Hz, Ar-H), 7. 82 (2H, s, Ar-H), 7. 47 (2H, ddd, J = 1. 2, 6. 9, 8. 1 Hz, Ar-H), 7. 29 (2H, ddd, J = 1. 2, 6. 9, 8. 4 Hz, Ar-H), 7. 05-7. 14 (6H, m, Ar-H), 1. 91 (6H, s, ArCH₃) ppm.

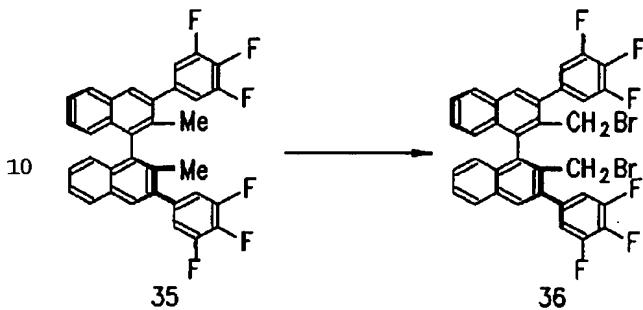
30

62

【0240】(実施例35) (S)-1, 1'-ビス-2-プロモメチル-3-(3", 4", 5"-トリフルオロフェニル)ナフチル(36)の調製

【0241】

【化82】



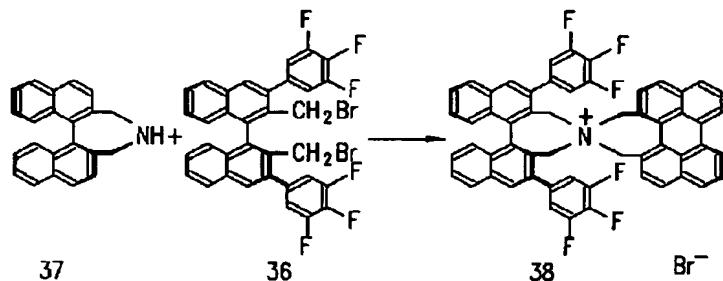
【0242】化合物35 (253 mg, 0. 47 mmol)、2, 2'-アズビス(イソブチロニトリル) (7. 9 mg, 10 mol%)、N-ブロムコハク酸イミド (188 mg, 1. 0 mmol)、およびベンゼン (4 ml) の混合物を、加熱環流下、2時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテル:ヘキサン (1:20) で溶出して、化合物36 (309 mg, 0. 44 mmol) を収率94%で得た。

【0243】300MHz ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7. 94 (2H, d, J = 8. 1 Hz, Ar-H), 7. 89 (2H, s, Ar-H), 7. 57 (2H, ddd, J = 1. 2, 6. 9, 8. 1 Hz, Ar-H), 7. 34 (2H, ddd, J = 1. 2, 6. 9, 8. 1 Hz, Ar-H), 7. 25-7. 30 (4H, m, Ar-H), 7. 13 (2H, d, J = 8. 1 Hz, Ar-H), 4. 19 (4H, s, CH₂Br) ppm.

【0244】(実施例36) [(S)-3, 3'-ジ(3", 4", 5"-トリフルオロフェニル)-1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジメチルアンモニウム]スピロ[(S)-1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジメチルアミン]ブロミド(38)の調製

【0245】

【化83】



【0246】化合物37 (88.6mg, 0.30mmol) のアセトニトリル溶液 (5ml) へ、炭酸カリウム (62.5mg, 0.45mmol) を加え、室温で30分攪拌した後、化合物36 (210mg, 0.30mmol) を加えた。反応混合物を加熱環流下に3時間攪拌した後、水にあけ、ジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン抽出液を乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：ジクロルメタン (1:20) で溶出し、化合物38 (222mg, 0.24mmol) を収率84%で得た。

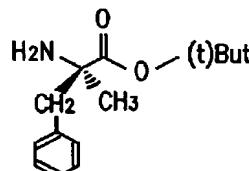
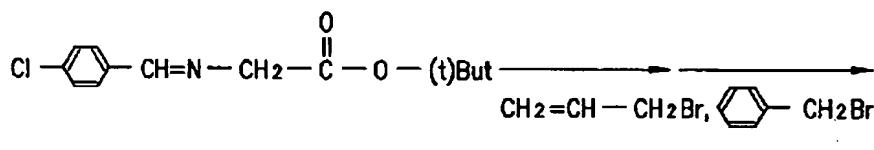
【0247】 $300\text{MHz}^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.27 (2H, s, Ar-H), 8.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, Ar-H), 7.96 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$, Ar-H), 7.65 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$, Ar-H), 7.4-7.7 (4H, br, Ar-H), 7.52-7.58*

10* (4H, m, Ar-H), 7.35 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$, Ar-H), 7.24-7.29 (2H, m, Ar-H), 7.09-7.15 (4H, m, Ar-H), 6.53 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, Ar-H), 4.82 (2H, d, $J=14.1\text{Hz}$, Ar- CH_2), 4.62 (2H, d, $J=14.1\text{Hz}$, Ar- CH_2), 4.46 (2H, d, $J=13.2\text{Hz}$, Ar- CH_2), 3.74 (2H, d, $J=13.2\text{Hz}$, Ar- CH_2) ppm. ; IR (KBr) : ν 3647, 3360, 3055, 2981, 2954, 1614, 1526, 1450, 1360, 1242, 1047, 854, 750 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{23} +33.6^\circ$ (CO_2 , CHCl_3), MS : m/z 834 (M^+) (100%), 281, 154, 136, 89.

【0248】(実施例37)

【0249】

【化84】



【0250】トルエン2ml中のt-ブチル-グリシネート-p-クロロベンズアルデヒドシップ塩基 (127mg, 0.5mmol)、キラル触媒(実施例36より得られる化合物38: 4.6mg, 0.005mmol)、アリルブロミド (43.3 μ l, 0.5mmol) の混合物に水酸化セシウム・一水和物 (420mg, 2.5mmol) を-10°Cで加え、3.5時間攪拌した。次いでベンジルブロミド (72.8 μ l, 0.6mmol) を加えた後、0°Cにまで温め、混合物を30分攪拌した。水を加えて、ジクロルメタンで抽出し、溶媒を溜去して、残渣をテトラヒドロフラン5mlに溶かした。0.5モルのクエン酸溶液5mlを加え、室温で混合物を1時間攪拌した。水相を採り、エーテルで洗って、炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して油状物を得た。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ(溶離液 酢酸エチルエステル:ヘキサン=1:2)、無色油状である

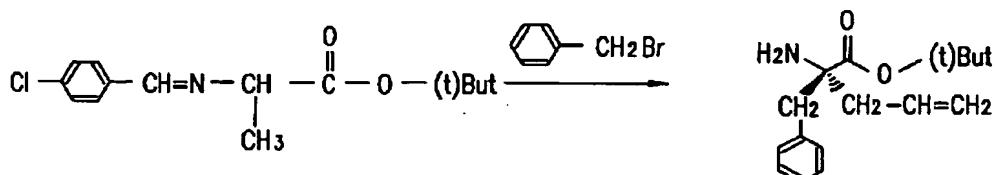
アルキル化合物(フェニルアラニンのアリル化物のt-ブチルエステル)を得た。収量105mg、収率80%。光学純度97% (R) [キラルHPLC (DAICEL CHIRALPAK AD)による測定 ヘキサン:イソブロパノール=100:1、流量0.5ml/分、保持時間14.9分 (R)、20.2分 (S)]。

【0251】 $300\text{MHz}^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.21-7.32 (5H, m, Ph), 5.65-5.79 (1H, m, $\text{CH}=\text{C}$), 5.13-5.22 (2H, m, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.17 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$, CHPh), 2.76 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$, CHPh), 2.69 (1H, dd, $J=6.3, 13.5\text{Hz}$, $\text{CHC}=\text{C}$), 2.28 (1H, dd, $J=8.6, 13.5\text{Hz}$, $\text{CHC}=\text{C}$), 1.60 (2H, br s, NH), 1.46 (9H, s, 'Bu)。

【0252】(実施例38)

【0253】

【化85】



【0254】トルエン2ml中のアラニン-(t)-ブチルエステル-p-クロロベンジルシップ塩基(134mg, 0.5mmol)、キラル触媒(実施例36より得られる化合物38; 4.6mg, 0.005mmol)、ベンジルブロミド(72.8μl, 0.6mmol)の混合物に水酸化セシウム・一水和物(420mg, 2.5mmol)を0°Cで加え、30分間攪拌した。水を加えて、ジクロロメタンで抽出し、溶媒を留去して、残渣をテトラヒドロフラン5mlに溶かした。0.5モルのクエン酸溶液5mlを加え、室温で混合物を1時間攪拌した。水相をエーテルで洗って、炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して油状物を得た。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ(溶離液 酢酸エチル:ヘキサン=2:1)、無色油状物であるアルキル化物(ベンジル*

*アラニン-(t)-ブチルエステル)を得た。収量100mg、収率85%、光学純度98%(R) [キラルHPLC (DAICEL CHIRALPAK AD)による測定 ヘキサン:イソプロパノール=30:1、流量0.5ml/分、保持時間12.9分(R)、20.5分(S)]。

【0255】300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.20-7.30 (5H, m, Ph), 3.12 (1H, d, J=13.2Hz, CHPh), 2.78 (1H, d, J=13.2Hz, CHPh), 1.64 (2H, s, NH₂), 1.46 (9H, s, tBu), 1.35 (3H, s, CH₃)。

【0256】(実施例39~42)実施例38に倣って以下のアルキル化物を合成した。

【0257】

【表3】

実施例	原料化合物	アルキル化剤	反応条件 ℃; hr	収率 (%)	光学純度 (% ee)
39	実施例38と同じ		0; 0.5	73	98(R)
40	実施例38と同じ		0; 0.3	74	99(R)
41	実施例38と同じ		-20; 2	60	93(R)
42	実施例38と同じ		-20; 2.5	70	92(R)

【0258】得られたアルキル化化合物のNMRスペクトルおよびHPLCの分析条件を以下に示す。

【0259】(実施例39)

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 5.65-5.80 (1H, m, CH=C), 5.11-5.17 (2H, m, C=CH₂), 2.50 (1H, dd, J=6.6, 13.5Hz, CHC=C), 2.23 (1H, dd, J=8.3, 13.5Hz, CHC=C), 1.60 (2H, s, NH₂), 1.46 (9H, s, tBu), 1.29 (3H, s, CH₃) ; N-ベンゾエートのHPLC分析: DAICEL CHIRALPAK OD, ヘキサン:イソプロパノール=100:1, 流量=0.5mL/分, 保持時間: 17.6分

(R) および25.9分(S)。

【0260】(実施例40)

40 300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.66-1.79 (1H, m, CHCH₃), 1.65 (2H, br, NH₂), 1.48-1.60 (1H, m, CHCH₃), 1.46 (9H, s, tBu), 1.27 (3H, s, CH₃), 0.87 (3H, t, J=7.5Hz, CH₂CH₃) ; N-ベンゾエートのHPLC分析: DAICEL CHIRALPAK AD, ヘキサン:イソプロパノール=150:1, 流量=0.5mL/分, 保持時間: 28.1分(R) および31.5分(S)。

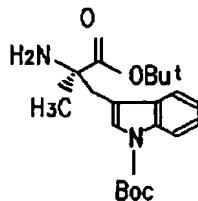
【0261】(実施例41)

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 2.82 (1H, d, J=16.8Hz, CHC=O), 2.44 (1H, d, J=16.8Hz, CHC=O), 1.86 (2H, br s, NH₂), 1.45 (9H, s, ^tBu), 1.44 (9H, s, ^tBu), 1.26 (3H, s, CH₃) ; N-ベンゾエートのHPLC分析: DAICEL CHIRALCEL OD, ヘキサン: イソプロパノール=100:1, 流量=0.5mL/分, 保持時間: 14.9分(R) および20.6分(S)。

【0262】(実施例42)

【0263】

【化86】



【0264】300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 8.15 (1H, m, Ph), 7.64 (1H, m, Ph), 7.45 (1H, br s, C=CH-N), 7.22-7.34 (2H, m, Ph), 3.18 (1H, dd, J=0.9, 14.1Hz, CHC=C-N), 2.93 (1H, dd, J=0.6, 14.1Hz, CHC=C-N), 1.65 (9H, s, ^tBu), 1.62 (2H, s, NH₂), 1.46 (9H, s, ^tBu), 1.41 (3H, s, CH₃) ; HPLC分析: DAICEL CHIRALPAK AD, ヘキサン: イソプロパノール=30:1, 流量=0.5mL/分, 保持時間: 12.2分(R) および17.7分(S)。

【0265】(実施例43) 参考例1によって造った化合物を使用し、実施例38に倣って、ベンジル化物を得た(収率7.5%、光学純度8.7%)。また同様にしてアリル化物を得た(収率7.2%、光学純度9.7% (R))。各々の化合物の特性値を以下に示す。

【0266】(ベンジル化物)

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.20-7.30 (5H, m, Ph), 3.12 (1H, d, J=13.1Hz, PhCH), 2.71 (1H, d, J=13.1Hz, PhCH), 1.88 (1H, d, J=6.8, 13.7Hz, ^tPrCH), 1.75 (1H, m, (CH₃)₂CH), 1.56 (2H, br s, NH₂), 1.53 (1H, dd, J=5.3, 13.7Hz, ^tPrCH), 1.44 (9H, s, ^tBu), 0.98 (3H, d, J=6.8Hz, CH₃), 0.91 (3H, d, J=6.8Hz, CH₃) ; IR(リキッドフィルム) 2957, 1724, 1603, 1497, 1456, 1393, 1365, 1234, 1144, 993, 920, 853, 756, 664cm⁻¹. MS: m/z 228 ([M+H]⁺) (100%), 226, 186, 170, 85, 57, 37. HRMS C₁₉H₂₃NO₂ (計算値) : 228.1963 ([M+H]⁺) . (測定値) : 228.1948 ([M+H]⁺) . HPLC分析: DAICEL CHIRALCEL OD, ヘキサン: イソプロパノール=150:1, 流量=0.5mL/分, 保持時間: 12.4分(マイナーエナンチオマー) および15.8分(メジャーエナンチオマー)。

7, 1236, 1153, 1128, 849, 739, 702cm⁻¹. MS: m/z 278 ([M+H]⁺), 186 (100%), 176, 91, 57. HRMS C₁₉H₂₂NO₂ (計算値) : 278.2120 ([M+H]⁺) . (測定値) : 278.2135 ([M+H]⁺) . HPLC分析: DAICEL CHIRALPAK AD, ヘキサン: イソプロパノール=100:1, 流量=0.5mL/分, 保持時間: 13.9分(メジャーエナンチオマー) および15.6分(マイナーエナンチオマー)。

【0267】(アリル化物)

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 5.61-5.75 (1H, m, CH=C), 5.11-5.17 (2H, m, C=CH₂), 2.52 (1H, dd, t, J=1.2, 6.3, 13.5Hz, CHC=C), 2.16 (1H, dd, J=8.6, 13.5Hz, CHC=C), 1.68-1.79 (2H, m, (CH₃)₂CHおよび^tPrCH), 1.59 (2H, br s, NH₂), 1.44-1.54 (1H, m, ^tPrCH), 1.47 (9H, s, ^tBu), 0.95 (3H, d, J=6.5Hz, CH₃), 0.88 (3H, d, J=6.5Hz, CH₃) ; IR(リキッドフィルム) 3080, 2957, 2918, 1726, 1641, 1603, 1474, 1393, 1367, 1234, 1144, 993, 920, 853, 756, 664cm⁻¹. MS: m/z 228 ([M+H]⁺) (100%), 226, 186, 170, 85, 57, 37. HRMS C₁₉H₂₃NO₂ (計算値) : 228.1963 ([M+H]⁺) . (測定値) : 228.1948 ([M+H]⁺) . HPLC分析: DAICEL CHIRALCEL OD, ヘキサン: イソプロパノール=150:1, 流量=0.5mL/分, 保持時間: 12.4分(マイナーエナンチオマー) および15.8分(メジャーエナンチオマー)。

【0268】(実施例44) 実施例37に倣って、ベンジルプロミドの代わりに2-メチルプロピレン-2-ブロミドまたはプロベンプロミドを使用して、ジアルキル化化合物を造った。各々の化合物の特性値は下記の通りである。

【0269】(2-メチルプロピレン-2化物)

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 5.64-5.78 (1H, m, CH=C), 5.12-5.19 (2H, m, C=CH₂), 4.90 (1H, m, C(CH₃)=CH), 4.80 (1H, m, C(CH₃)=CH), 2.62 (1H, d, J=14.0Hz, CHC(CH₃)=C), 2.56 (1H, ddt, J=1.2, 6.6, 13.5Hz, CHC=C), 2.24 (1H, d, J=14.0Hz, CHC(CH₃)=C), 2.20 (1H, dd, J=8.3, 13.5Hz, CHC=C), 1.74 (3H, s, CH₃C=

C), 1. 64 (2H, s, NH₂), 1. 43 (9H, s, ^tBu); IR (リキッドフィルム) 3078, 2978, 2924, 1726, 1641, 1597, 1458, 1393, 1369, 1229, 1159, 1053, 993, 899, 843 cm⁻¹. MS: m/z 226 ([M+H]⁺) (100%), 184, 170, 124, 57. HRMS C₁₁H₂₁NO₂ (計算値): 226.1806 ([M+H]⁺). (測定値): 226.1795 ([M+H]⁺). HPLC分析: DAICEL CHIRALCEL OD, ヘキサン: イソプロパノール=300:1, 流量=0.5 mL/分, 保持時間: 25.3分 (メジャーエナンチオマー) および 35.1分 (マイナーエナンチオマー)。

【0270】 (プロベン化物)

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.65-5.79 (1H, m, CH=C), 5.12-5.20 (2H, m, C=CH₂), 2.64 (1H, dd, J=2.7, 16.5 Hz, CHC=C), 2.52 (1H, ddt, J=1.2, 6.9, 13.5 Hz, CHC=C), 2.41 (1H, dd, J=2.7, 16.5 Hz, CHC=C)、2.29 (1H, ddt, J=0.9, 8.0, 13.5 Hz, CHC=C), 2.05 (1H, t, J=2.7 Hz, C=CH), 1.75 (2H, br s, NH₂), 1.48 (9H, s, ^tBu); IR (リキッドフィルム) 3377, 3310, 3078, 2980, 2932, 1732, 1641, 1597, 1437, 1394, 1369, 1329, 1231, 1159, 1034, 997, 920, 845, 752, 646 cm⁻¹. MS: m/z 210 ([M+H]⁺) (100%), 168, 108, 57. HRMS C₁₁H₂₁NO₂ (計算値): 2110.1494 ([M+H]⁺). (測定値): 210.1485 ([M+H]⁺). GC分析: GL SCIENCE CP-CHIRASIL-DEX CS. 保持時間: 16.1分 (マイナーエナンチオマー) および 16.7分 (メジャーエナンチオマー)。

【0271】 (参考例1) ロイシンのt-ブチルエステルの原料として、通常行われる手順に従い、p-クロロベンズアルデヒドを反応させ、アルディミンシップ塩基を得た。特性値を次に示す。

【0272】 300MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.24 (1H, s, CH=N), 7.73 (2H, d, J=8.7 Hz, p-C₁-Ph), 7.39 (2H, d, J=8.7 Hz, p-C₁-Ph), 3.96 (1H, dd, J=6.2, 8.0 Hz, CH

C=O), 1.77-1.82 (2H, m, ^tPrC₂H₅), 1.56 (1H, m, (CH₂)₂CH), 1.47 (9H, s, ^tBu), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz, CH₃), 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz, CH₃); IR (KBr) 2980, 2959, 2934, 1736, 1641, 1597, 1573, 1491, 1466, 1393, 1366, 1339, 1275, 1209, 1146, 1088, 1063, 1015, 829, 772 cm⁻¹; MS: m/z 310 ([M+H]⁺), 308, 210, 208, 57 (100%). C₁₁H₂₁C₁NO₂ (分析計算値): C, 65.90; H, 7.81; N, 4.52; C₁, 11.44. (測定値): C, 65.92; H, 7.84; N, 4.55; C₁, 11.39.

【0273】 (参考例2) フェニルアラニンのt-ブチルエステルを原料として通常行われる手順に従い、p-クロロベンズアルデヒドを反応させ、アルディミンシップ塩基を得た。各種物性値を以下に示す。

【0274】 300MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.88 (1H, s, CH=N), 7.64 (2H, d, J=8.7 Hz, p-C₁-Ph), 7.36 (2H, d, J=8.7 Hz, p-C₁-Ph), 7.16-7.24 (5H, m, Ph), 4.06 (1H, dd, J=5.4, 8.7 Hz, CHC=O), 3.32 (1H, dd, J=5.4, 13.5 Hz, PhCH), 3.10 (1H, dd, J=8.7, 13.5 Hz, PhCH), 1.44 (9H, s, ^tBu); IR (KBr) 2984, 2882, 2808, 1724, 1647, 1593, 1491, 1373, 1279, 1155, 1084, 847, 826, 760, 700 cm⁻¹. MS: m/z 343 (M⁺) (100%), 278, 244, 242, 186, 91, 57. C₂₀H₂₁C₁NO₂ (分析計算値): C, 69.86; H, 6.45; N, 4.07; C₁, 10.31. (測定値): C, 69.89; H, 6.57; N, 4.05; C₁, 10.33.

【0275】

【発明の効果】 本発明によれば、軸不斎を有する光学活性な新規4級アンモニウム塩が得られる。この4級アンモニウム塩は、グリシン誘導体を立体選択的にアルキル化して光学活性な α -アミノ酸誘導体に変換するための相間移動触媒として作用し得る。さらに、本発明によれば、そのような新規4級アンモニウム塩を製造するため有用な中間体が得られる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	マーク(参考)
C 0 7 C	17/14	C 0 7 C	17/14
	22/04		22/04
	25/22		25/22
	249/02		249/02
	251/24		251/24
	303/28		303/28
	303/30		303/30
	309/65		309/65
C 0 7 D	209/20	C 0 7 D	209/20
	487/10		487/10
// C 0 7 B	61/00	C 0 7 B	61/00
C 0 7 C	227/10	C 0 7 C	227/10
	229/08		229/08
	229/30		229/30
	229/36		229/36
C 0 7 M	7:00		

F ターム(参考) 4C034 DM01

4C050 AA04 AA07 BB09 CC10 EE01
 FF05 GG01 HH01
 4C204 AB01 BB04 CB03 DB11 DB18
 EB02 FB27 GB01
 4G069 AA06 AA08 AA09 BA21A
 BA21B BA22A BA22B BE13A
 BE13B BE38A BE38B BE39A
 BE39B CB57 DA02
 4H006 AA01 AA02 AB84 AC22 AC24
 AC30 AC61 AC81 BA21 BA25
 BA51 BA65 BA69 BA93
 4H039 CA11 CA19 CA20 CA41 CD10
 CD20 CD40 CD90